

Präoperatives Brainmapping von Motor- und Sprachkortex bei
Hirntumorpatienten mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Mario Schulze

geboren am 07.05.1980 in Altenburg

Gutachter

- 1. Prof. Dr. R. Kalff, Jena**
- 2. Prof. Dr. Th. Mayer, Jena**
- 3. Prof. Dr. V. Tronnier, Lübeck**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.02.2011

1 Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
EKT	Elektrokrampftherapie
FSU	Friedrich-Schiller-Universität Jena
fMRI	funktionelle Magnetresonanz Tomographie
LED	Light-emitting diode
LTD	long term depression
LTP	long term potentiation
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

Physikalische Größen:

H	Magnetische Feldstärke (A/m)
B	Magnetische Flussdichte (Tesla = Vs/m ²)
δ	Eindringtiefe
D	Flußdichte
ϵ	Dielektrizitätskonstante
ϵ_0	elektrische Feldkonstante
ϵ_r	Dielektrizitätszahl
E	Feldstärke
μ_0	Magnetische Feldkonstante $1,257 \cdot 10^{-6}$ Vs/Am
μ_r	Relative Permeabilität
μ	Permeabilität
N	Spulenwindungen
Φ	magnetischer Fluss
\vec{s}	Stromdichte
σ	spezifische Leitfähigkeit des Materials
U_{ind}	induzierte Spannung

2 Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis
2. Inhaltsverzeichnis
3. Zusammenfassung
4. Einleitung

4.1. Hinführung

4.2. Anatomie

4.2.1. Motorkortex

4.2.2. Sprachkortex

4.3. Historik der TMS

4.4. Technische und physikalische Aspekte der TMS

4.5. Physiologie und neurochemische Auswirkungen der TMS

4.5.1. magnetische Reizwirkung

4.5.2. Stimulierung des Motorkortex

4.5.3. motorische Reizschwelle

4.5.4. Stimulierung des Sprachkortex

4.6. Anwendung der TMS

4.6.1. Diagnostische und therapeutische Nutzung

4.6.2. Handhabung in der Neurochirurgie

4.7. Nebenwirkungen und Kontraindikation

4.8. TMS und Neuronavigation

5. Ziele der Arbeit

6. Methodik

6.1. Angaben über Patienten

6.2. Angaben über Untersuchungsmaterialien

6.3. Methoden

7. Ergebnisse

7.1. Untersuchung des Motorkortex

7.2. Untersuchung der motorischen Reizschwelle

7.3. Untersuchung des Sprachkortex

8. Diskussion

8.1. Untersuchung des Motorkortex

8.1.1. postoperative Verschlechterung

8.1.2. Patienten mit und ohne postoperativer Parese

8.1.3. Abstand zwischen Tumor und lokalisierter motorischer Region

8.2. Untersuchung der motorischen Reizschwelle

8.3. Untersuchung des Sprachkortex

8.3.1. Sprachlokalisierung

8.3.2. Abstand zwischen Tumor und lokalisiertem Sprachkortex

8.3.3. geschlechtsspezifischer Unterschied

9. Schlussfolgerungen

10. Literatur- und Quellenverzeichnis

11. Anhang

11.1. *Lebenslauf*

11.2. *Danksagung*

11.3. *Ehrenwörtliche Erklärung*

3 Zusammenfassung

Das Ziel eines neurochirurgischen Eingriffes ist die möglichst makroskopisch vollständige Tumorexstirpation unter gleichzeitiger Schonung des umgebenden funktionellen Hirngewebes. Oft kommt es durch die raumfordernde bzw. destruktive Wirkung vieler Hirntumoren zu einer veränderten Anatomie des umgebenden Hirngewebes, was auch als Brainshift bezeichnet wird und wodurch sich die Gefahr einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes mit neurologischen Ausfällen durch die Operation erhöht (Ojemann et al. 1996). Für neurochirurgische Eingriffe ist es daher von großer Bedeutung, die anatomischen Verhältnisse zwischen Läsion und funktionellen Arealen präoperativ zu kennen, um postoperativen Defiziten vorzubeugen.

Zur Lokalisierung eloquenter Hirnareale, dem so genannten präoperativen Brainmapping, wird unter anderem auch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) genutzt. Hierdurch können Hirnregionen, die für Motorik oder Sprache verantwortlich sind, lokalisiert und die ermittelten Koordinaten in der präoperativ angefertigten Planungs-MRT markiert und dargestellt werden. Dies hilft sowohl bei der Operationsplanung als auch intraoperativ diese funktionellen Hirnareale so gut wie möglich zu schonen.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von Nutzen und Wertigkeit der TMS zum präoperativen Brainmapping bei Patienten mit Hirntumoren in der Nähe eloquenter Hirnregionen. Dabei soll das Auftreten postoperativer motorischer oder sprachlicher Störungen trotz der präoperativen Untersuchung der Patienten mittels TMS betrachtet werden. Außerdem soll analysiert werden, welchen Einfluss der Abstand zwischen Tumor und der lokalisierten Hirnregion auf das neurologische Outcome hat, und Rückschluss auf die Genauigkeit der präoperativen TMS gezogen werden.

Da außerdem bekannt ist, dass eine präoperativ bestehende Parese sowie die Einnahme antikonvulsiver Medikamente die motorische Reizschwelle beeinflussen können, ist ein weiteres Ziel die Analyse der Veränderung der motorischen Reizschwelle und der Beeinflussung der Genauigkeit der präoperativen TMS (Hufnagel et al. 1990, Pennisi et al. 2002, Reutens et al. 1993).

Nach dem Erlernen der Untersuchungstechnik wurden die Daten der 83 Patienten mit Hirntumoren verschiedener Dignität und Malignität, die zwischen 08.05.2000 und 01.09.2005 mit Hilfe der navigierten transkraniellen Magnetstimulation im Vorfeld der anstehenden Hirnoperation untersucht wurden, ausgewertet.

Bei 70 Patienten ist vor der Operation der Motorkortex durch die navigierte TMS lokalisiert worden. 4 Patienten (5,71 %) zeigten eine dauerhaft bestehende postoperative Parese. Nach Grumme und Kolodziejczyk spielt der präoperative Status beim Auftreten postoperativer Komplikationen sowie dem neurologischen Abschlussbefund eine nicht unerhebliche Rolle (Grumme und Kolodziejczyk 1995). Der Vergleich der Patienten mit und ohne präoperativer Parese zeigt, dass es in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von irreversiblen postoperativen motorischen Verschlechterungen gibt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die TMS-gestützte Lokalisierung der motorischen Region zur Operationsplanung bei Patienten mit und ohne präoperativ bestehender Parese mit gleichem Erfolg eingesetzt werden kann.

Der Abstand zwischen Tumor und motorischer Region konnte bei 30 Patienten mit Hilfe der Navigationssoftware ausgemessen werden. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Patienten, bei denen Tumor und motorische Region mehr als 10 mm voneinander entfernt lagen, postoperativ keine motorischen Störungen zeigten. Bei einem Abstand kleiner als 10 mm kam es vereinzelt zum Auftreten irreversibler postoperativer neuer oder verstärkter Paresen. Da es in einigen Fällen trotz des scheinbar direkten Sitzes des Tumors an der vorher bestimmten motorischen Region nicht zu postoperativen motorischen Ausfällen kam, kann bei einem Abstand kleiner 10 mm davon ausgegangen werden, dass die anatomischen Nachbarschaftsverhältnisse von größerer Bedeutung sind als das Ausmaß des Abstandes.

Während der Stimulierung des Motorkortex wurde die motorische Reizschwelle, die in Prozent der maximalen Geräteleistung angegeben wird, der für die Hand verantwortlichen Region der Großhirnhemisphäre ermittelt. Eine signifikante Veränderung der motorischen Reizschwelle bei Vorhandensein einer präoperativen Parese, die in einigen Studien beschrieben wurde, konnte durch uns nicht bestätigt werden (Pennisi et al. 2002, Reutens et al. 1993). Allerdings gibt es eine signifikante Erhöhung der motorischen Reizschwelle bei Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten, die sich bei Vorhandensein einer präoperativen Parese noch stärker zeigt. Die Erhöhung der motorischen Reizschwelle durch antiepileptische Medikamente hat allerdings durch den geringen Unterschied der Werte für die klinische Handhabung der TMS keine weitere Bedeutung. Ein vermuteter negativer Einfluss auf die Genauigkeit und das Stimulationsvermögen durch die erhöhte

Reizschwelle der mittels TMS untersuchten Region konnte somit nicht gefunden werden.

Vor der Operation von Tumoren in der Nähe der vermuteten Sprachregion, wurde diese mit Hilfe der navigierten rTMS bei 46 Patienten untersucht. Bei 34 der 46 Patienten konnte im Bereich der vom Tumor betroffenen Hemisphäre das Sprachareal gefunden werden. Von unseren 34 Patienten behielten lediglich 2 Patienten (5,88 %) eine dauerhafte Sprachstörung. Dabei konnte durch uns kein geschlechtsspezifischer Unterschied im Auftreten von postoperativen Aphasien nachgewiesen werden. Der Vergleich mit anderen Studien bezüglich des Auftretens von postoperativen Sprachstörungen lässt den Schluss zu, dass das TMS-gestützte präoperative Brainmapping mindestens genauso gute Ergebnisse liefert wie die intraoperative elektrische Stimulation und ihr sogar durch geringere Unannehmlichkeiten überlegen ist (Ilmberger et al. 2008, Tandon et al. 1993). Nach Ilmberger et al. sind unter anderem präoperativ bestehende Sprachstörungen ein Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Sprachstörungen (Ilmberger et al. 2008). Die von uns untersuchten Patienten mit und ohne präoperativem Sprachdefizit zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer neuen oder verstärkt auftretenden postoperativen Sprachstörung. In unserer Studie konnte eine präoperative Sprachstörung nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Bei 15 Patienten konnte der exakte Abstand zwischen Tumor und lokalisierter Sprachregion ermittelt werden. Im Ergebnis zeigte sich, dass bei Abständen größer 10 mm keine Sprachdefizite auftraten. Verschiedene Studien über den Abstand zwischen durch funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRI) lokalisierte Sprachregion und Tumor und deren postoperatives Outcome ergaben ähnliche Ergebnisse (Nelson et al. 2002, Geerts et al. 2007, Zhang et al. 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die präoperative Anwendung der navigierten TMS erfolgreich dabei hilft, eloquente Hirnareale zu lokalisieren, um postoperative neurologische Störungen zu verringern. Dies bringt dem Operateur mehr Sicherheit bei seiner Arbeit und macht diese Methode durch die für den Patienten vergleichsweise geringeren Unannehmlichkeiten praktikabel.

4 Einleitung

4.1. Hinführung

Um dem Chirurgen ein Höchstmaß an Information und Sicherheit für seine Arbeit zu geben, ist gerade die Neurochirurgie vom Einsatz neuester Technologien und Verfahren geprägt. Seit einigen Jahren werden Systeme zur präoperativen Lokalisierung von funktionellen Hirnarealen und Bildgebung miteinander kombiniert und mit großem Gewinn in der Neurochirurgie eingesetzt und gehören heute zur Standardausrüstung einer neurochirurgischen Klinik. Somit kann auch die schwierige Aufgabe einer möglichst sicheren und vollständigen Entfernung von verschiedenartigen Hirntumoren und dem Erhalt von Hirnfunktionalität bewältigt werden.

An einem Hirntumor erkrankte Menschen unterliegen ohnehin einem großen Leidensdruck, darum wäre der Verlust von Sprache oder motorischer Funktion durch die Operation selbst ein weiterer großer Verlust von Lebensqualität. Die Neurochirurgen haben es sich deshalb zur Aufgabe gemacht, dem Patienten trotz Tumorerkrankung möglichst viel Lebensqualität zu erhalten oder sie sogar zu verbessern.

Da eine radikale Tumorentfernung mit einer verbesserten postoperativen Überlebensrate verbunden ist, soll bei dem neurochirurgischen Eingriff der Tumor möglichst vollständig entfernt und trotzdem umgebendes funktionelles Hirngewebe geschont werden (Ammirati et al. 1987, Ciric et al. 1987). Allerdings ist dies oft schwierig, da häufig eine Infiltration von Tumorgewebe in funktionelle Areale vorliegt und es zu einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes, verbunden mit neurologischen Ausfällen, kommen würde (Ojemann et al. 1996). Auch die veränderte Lokalisation von kortikalen Repräsentationsgebieten durch Verformung des Gehirnes, dem sogenannten Brainshift bzw. durch Reorganisation muss bei der operativen Behandlung von Hirntumoren berücksichtigt werden (Wunderlich et al. 1998). Deshalb ist vor einer Operation am Gehirn eine ausgiebige Diagnostik notwendig. Hierbei werden neben Bildgebung wie MRT und CT auch funktionelle Untersuchungen gemacht und Daten gewonnen, welche zur Operationsplanung genutzt werden können. Brainmapping bedeutet die Erstellung einer Landkarte vom Gehirn, d.h. die präoperative Lokalisierung von funktionellen Hirnarealen, welche im

Planungs-MRT markiert und bei dem anschließenden Eingriff geschont werden können.

Eine der jüngsten Methoden, die zur Planung einer Hirnoperation genutzt werden können, ist die auch intraoperativ nutzbare transkranielle Magnetstimulation (TMS). Die TMS ist eine nicht-invasive Untersuchung, bei der eine parallel zum Schädel des Patienten positionierte Magnetspule genutzt wird und die für den Patienten völlig schmerz- und berührungsfrei erfolgt. Die TMS kann bei Stimulation im Bereich des entsprechenden Hirnareals zu Veränderungen in den gleichzeitig durchgeführten Ableitungen bzw. im Verhalten führen. Die dadurch ermittelten Koordinaten werden in den MRT-Datensatz übertragen. Im Planungs-MRT kann nun die Ausdehnung der motorischen bzw. sprachlichen Areale des Gehirns sowie der Tumor sichtbar gemacht werden. Anschließend erfolgt die Festlegung der Radikalität des Eingriffes, sowie des Zugangsweg und damit der Trepanation. Der geplante Operationsweg kann auch intraoperativ am Computer nachvollzogen werden. Auf der Grundlage der präoperativ angefertigten dreidimensionalen Daten aus CT- oder MRT-Aufnahmen, kann der Chirurg während der Operation durch die Nutzung von Navigationstechnik jederzeit die aktuelle Position von Instrumenten im Situs erkennen. Gilt es wichtige Regionen zu schonen, können diese gezielt und unter ständiger Lokalisationskontrolle des jeweiligen Instrumentes am Bildschirm umgangen werden. Abweichungen vom geplanten Operationsweg oder dem festgelegten Zielpunkt werden dem Operateur sowohl optisch als auch akustisch vom Navigationscomputer mitgeteilt. Die zu schonenden Areale können auch in die Optik des Operationsmikroskops projiziert werden, wodurch der Operateur mit noch größerer Sicherheit arbeiten und sich bei dem Eingriff besser orientieren kann (Moskopp und Wassmann 2005). Der Nutzen dieses großen Aufwandes insbesondere der präoperativen Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

4.2. Anatomie

4.2.1 Motorkortex

Der die Area 4 nach Brodmann einnehmende Gyrus praecentralis wird auch als primär somatomotorische Rinde oder kurz Motorkortex bezeichnet und gilt allgemein als der Ursprungsort der Willkürbewegungen. Der Gyrus praecentralis ist aber lediglich die letzte Station nach einem langen Weg, den die Bewegungsimpulse

durchlaufen haben (Trepel 2004). Diese Impulse gelangen über den Tractus corticospinalis zu den Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und danach weiter zu den ihnen zugeordneten Muskeln. Der Motorkortex wird aufgrund seines gegenüber den anderen Anteilen des Neokortex differierenden Aufbaus, auch agranulärer frontaler Kortex genannt. Dieser hat eine stärker ausgeprägte Pyramidenzellschicht mit Betz-Riesenzellen und eine schwach entwickelte oder gar fehlende innere und äußere Körnerzellschicht (Trepel 2004). Die Betz-Riesenzellen haben einen Durchmesser von mehr als 70 µm. Die Größenzunahme dieser Zellen ist auch der Grund dafür, dass primär motorische Rindenareale mit 3 mm dicker als alle anderen Regionen sind (Linß und Fanghänel 1998). Der am apikalen Teil der Pyramidenzelle entspringende Hauptdendrit verläuft unverzweigt senkrecht zur Kortexoberfläche bis zur äußersten Schicht und spaltet sich dort in mehrere Äste, die sich sternförmig parallel zur Oberfläche ausbreiten. Dieser nimmt Informationen von den verschiedensten Afferenzen und Interneuronen auf. An der Basis der Pyramidenzelle geht neben zahlreichen Dendriten auch ein Axon ab, welches die Großhirnrinde über die weiße Substanz verlässt. Zuvor gibt es jedoch bis zu 20 Kollateralen ab, die sich innerhalb der grauen Substanz ausbreiten (Linß und Fanghänel 1998).

Die Repräsentationen von Körperregionen auf den primären Rindenfeldern im Bereich des motorischen Kortex werden als motorischer Homunculus (Abb.4.1) verstanden, welcher einen Eindruck von der Größenordnung der für die Kontrolle der einzelnen Körperteile zuständigen Hirnpartien im Motorkortex vermittelt.

Die somatotopische Gliederung innerhalb einer Extremität weist jedoch eine beachtliche räumliche Überlappung auf, wobei die Muskeln eines Körperteils an zahlreichen Orten im primär-motorischen Kortex repräsentiert und räumlich eng miteinander verzahnt sind (Sanes et al. 1995). Die Proportionen des Homunculus sind verzerrt, da bestimmte Körperbereiche eine sehr fein abgestimmte Motorik besitzen, was beim Menschen vor allem für die Hand und die Sprechmuskulatur gilt (Schmidt und Lang 2007). Eine Studie von Geyer et al. konnte zeigen, dass auf der Basis von quantitativer Zytoarchitektur die Area 4 in einen vorderen und einen hinteren Bereich unterteilt werden kann, wobei sich in jedem dieser Areale jeweils ein eigenes Repräsentationsgebiet für die Finger befindet (Geyer et al. 1996).

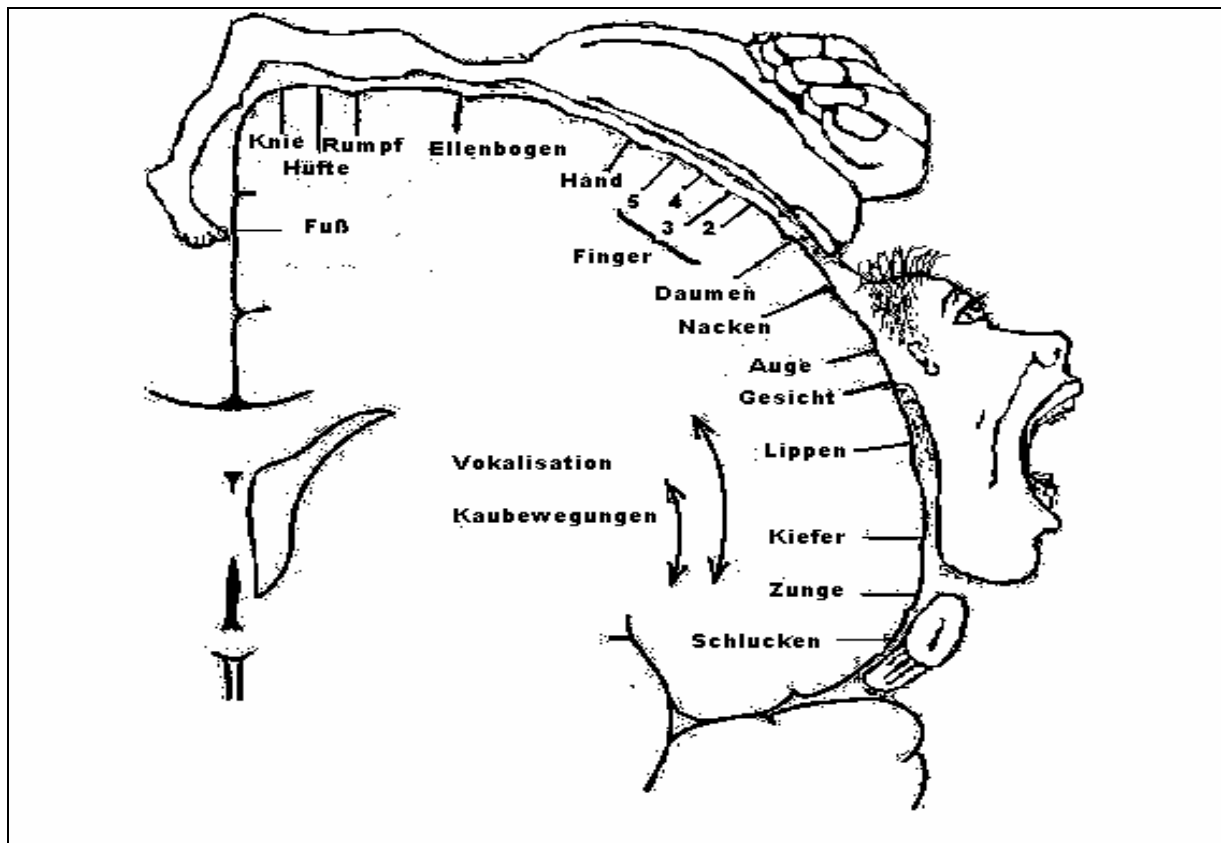


Abb.4.1 Homunculus nach Penfield

Über die lange absteigende kortikospinale Bahn, dem so genannten Tractus corticospinalis, welcher zur grauen Substanz des Rückenmarks zieht, erfolgt die Übermittlung motorischer Befehle vom motorischen Kortex zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks. Der Tractus corticospinalis besteht nicht nur aus den Axonen von Zellen des primär-motorischen Kortex, sondern erhält auch Efferenzen über das prämotorische Areal der Großhirnrinde vor dem zentralen Sulcus, insbesondere aus dem lateralen prämotorischen Kortex, dem supplementär-motorischen Areal und dem anterioren cingulären Kortex, sowie aus dem postzentralen parietalen Kortex (Dum und Strick 1991). Die nach caudal durch die Capsula interna und die Pedunculi cerebri verlaufenden Fasern kreuzen zu 75 bis 90 Prozent zur Gegenseite und ziehen weiter ins Rückenmark, wo sie in der grauen Substanz über Synapsen mit spinalen Interneuronen und Motoneuronen verbunden sind (Schmidt und Lang 2007). Dadurch werden motorische Kommandos an die spinalen Motoneurone weitergeleitet. Während vor allem die für die Feinmotorik zuständigen Signale monosynaptisch auf die Motoneurone übertragen werden, erreicht die Mehrheit der Signale die Motoneurone jedoch polysynaptisch über spinale Interneurone. Auf jedes alpha-Motoneuron konvergieren als gemeinsame Endstrecke der Motorik ca. 6000

Afferenzen, wodurch komplexe Bewegungsabläufe ermöglicht werden (Schmidt und Lang 2007).

4.2.2 Sprachkortex

Der Sprachkortex ist sehr komplex aufgebaut und wird in ein sensorisches sowie ein motorisches Sprachzentrum unterteilt. Das sensorische Sprachzentrum nimmt die Area 42 und 22 nach Brodmann ein und grenzt direkt an die primäre Hörrinde in den Heschl-Querwindungen, von der es einen Großteil seiner Afferenzen erhält (Trepel 2004). Seine Funktion ist die interpretative Verarbeitung von auditorischen Impulsen. Diese Region wird als sensorisches Sprachzentrum oder, nach ihrem Entdecker Carl Wernicke, auch als Wernicke-Zentrum bezeichnet (Schmidt und Lang 2007). Eine Voraussetzung für ihre Funktion ist die Ausbildung von Schaltkreisen im Laufe der Entwicklung, welche das Zuordnen von Gehörtem zu Klängen, Wörtern oder Melodien ermöglicht. Beide Hemisphären nehmen dabei einen unterschiedlichen Stellenwert ein. In der dominanten Hemisphäre finden eher rationale Verarbeitungsprozesse statt, d.h. hier geschieht ein Großteil der Sprachverarbeitung. Die nicht-dominante Hemisphäre spielt bei dem Verständnis und der Empfindung von Musik eine große Rolle. Per definitionem ist diejenige Hemisphäre dominant, in der die sensorische und motorische Sprachverarbeitung erfolgt. Diese ist bei Rechtshändern meist links und bei Linkshändern wahlweise links oder rechts lokalisiert. Wada und Rasmussen stellten in ihrer Studie fest, dass bei 96 % der Rechtshänder und 70 % der Linkshänder das Sprachzentrum ausschließlich in der linken Hirnhälfte zu finden sei. Bei 4 % der Rechts- und 15 % der Linkshänder konnte man es jedoch nur in der rechten Hemisphäre nachweisen (Wada und Rasmussen 1960). Neuere Studien deuten darauf hin, dass atypische Sprach-Dominanz bei gesunden Rechtshändern beiderlei Geschlechts wesentlich häufiger als bisher vermutet auftreten. Hier wurde eine rechts-hemisphärische Dominanz bei 7,5 % rechtshändiger Probanden ohne geschlechtsspezifische Unterschiede gesehen. Dabei schien die Sprachlateralisierung eher einem fließenden Übergang, als einer strengen Rechts-/Links-Dominanz zu entsprechen (Knecht et al. 2000). In einer Studie von Roux und Tremoulet konnte mit Hilfe der Elektrostimulation festgestellt werden, dass zweisprachige Patienten verschiedene kortikale Regionen für die beiden Sprachen im temporo-parietalen und im frontalen Bereich haben können (Roux und Tremoulet 2002). Weitere Afferenzen erhält das sensorische

Sprachzentrum über den Gyrus angularis vom sekundär visuellen Kortex, was eine große Bedeutung bei der Verknüpfung von Gesehenem und Sprache hat und wichtig für Schreiben und Lesen ist. Wenn einem Patienten ein Bild gezeigt wird, welches er benennen soll, so gelangen die visuellen Impulse von der Retina über die Sehbahn zur primären visuellen Rinde. Anschließend werden sie an die sekundäre Sehrinde weitergegeben, als Bild erkannt und interpretiert und an den Gyrus angularis weitergeleitet, der sie wiederum in das Wernicke-Zentrum projiziert. Das Bild wird hier mit einem sprachlichen Sinn verknüpft und bei der Bildbenennung über den Fasciculus arcuatus an das motorische Sprachzentrum weitergegeben. Dieses gibt seine Sprachinitiationen an entsprechende Regionen im motorischen Kortex weiter. Eine Schädigung des sensorischen Sprachzentrums, z.B. durch Neoplasie, Ischämie oder Blutungen, führt zur Störung des Sprachverständnisses, was als sensorische oder „Wernicke-Aphasie“ bezeichnet wird. Hierbei können die Patienten zwar gelesene Worte noch verstehen, nicht aber gesprochene Worte, wobei das motorische Sprechvermögen noch vorhanden ist, allerdings ohne inhaltlichen Zusammenhang (Schmidt und Lang 2007). Oft finden sich zusätzlich semantische Paraphrasien und Neologismen bis hin zur Jargon-Sprache.

Das von Paul Broca 1861 entdeckte und nach ihm benannte motorische Sprachzentrum befindet sich im Bereich des Pars opercularis und z. T. im Bereich des Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior, der Area 45 nach Brodmann. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass auch umliegende Regionen des Gyrus frontalis inferior zum motorischen Sprachzentrum gehören (Trepel 2004). Es dient vor allem der Sprachmotorik, Lautbildung, Lautanalyse, Artikulation und der Bildung abstrakter Wörter. Eine Schädigung dieser Region hat eine so genannte „Broca-Aphasie“ zur Folge, bei der die Sprachbildung stark beeinträchtigt ist und durch reduzierte Spontansprache, Telegrammstil, stockende Sprechweise und Ersatz von Lauten gekennzeichnet ist (Schmidt und Lang 2007). Das Broca-Areal erhält seine Afferenzen u. a. von der primären und sekundären Hörrinde und neben anderen Assoziationsfeldern auch vom Gyrus angularis, der Schaltstelle zwischen visuellem und sprachlichem Kortex. Seine Efferenzen sendet es z. T. direkt, aber größtenteils indirekt, über Basalganglien bzw. Kleinhirn und Thalamus zum Gyrus praecentralis, der dann die Gesichts-, Zungen-, Kehlkopf- und Atemmuskulatur so aktiviert, dass das vom Broca-Sprachzentrum initiierte Wort gesprochen wird (Trepel 2004). Eine

von Wernicke zwischen Broca- und Wernicke-Areal postulierte Verbindung wurde später als Fasciculus arcuatus beschrieben.

Catani et al. zeigten in ihrer Studie, dass die verschiedenen Sprachareale der linken Hemisphäre durch zwei parallele Leitungsbahnen miteinander verbunden sind (Catani et al. 2005). Die Arbeitsgruppe konnte eine indirekte Leitungsbahn darstellen, die durch den inferioren parietalen Kortex und parallel und lateral des klassischen Fasciculus arcuatus verläuft. Der anteriore Anteil verbindet den inferioren parietalen Kortex mit dem Broca-Areal und der posteriore Anteil verbindet den inferioren parietalen Kortex mit dem Wernicke-Areal. Die direkte Leitungsbahn, der Fasciculus arcuatus, steht mit phonologisch basierten Sprachfunktionen in Verbindung, dagegen hängt die indirekte Leitungsbahn nach Catani et al. mit Sprachfunktionen zusammen, die auf der Semantik basieren (Catani et al. 2005). Mit dem Ergebnis dieser Studie wird die These gestützt, dass sprachliche Prozesse eher über verschiedene Sprachgebiete verteilt sind und sich in Neuronen-Netzwerken abspielen als dass sie in einzelnen Zentren stattfinden. Eine Schädigung des Fasciculus arcuatus führt zu einer Leitungsaphasie, welche klinisch der sensorischen Aphasie gleicht (Schmidt und Lang 2007). Häufig sind die verschiedenen Aphasieformen nicht eindeutig voneinander abgrenzbar, da die geschädigten Bereiche oft von größerer Ausdehnung sind und dadurch Mischformen entstehen. Von globaler Aphasie spricht man, wenn sowohl eine sensorische als auch eine motorische Aphasie vorliegt. Eine Störung im Bereich des parieto-temporalen Assoziationskortex führt zu überwiegenden Wortfindungsstörungen und wird als amnestische Aphasie bezeichnet.

4.3 Historik der TMS

Magnetstimulation beruht auf dem wissenschaftlichen Prinzip der elektromagnetischen Induktion, welches von Michael Faraday 1831 entdeckt wurde. Dieses besagt, dass ein sich zeitlich ändernder Strom in einem primären Kreis (Spule) ein elektrisches Feld induziert und außerdem einen Stromfluss in einem sekundären Kreis (Hirn) (Pascual-Leone et al. 2002). Ende des 19. Jahrhunderts experimentierte der an der wissenschaftlichen Akademie in Paris tätige Arzt und Physiker Arsène de Arsonval mit Starkstromspulen. Dabei gelang es ihm, sich und seine Probanden magnetisch zu stimulieren (Meyer 1992). Damit konnte er den

Nachweis erbringen, dass ein sich änderndes Magnetfeld im menschlichen Gewebe einen Stromfluss induziert. In zahlreichen Versuchen wurden sehr große Spulen genutzt, die den Kopf des Probanden fast vollständig umschlossen. Die Auswirkungen waren visuelle Sinneseindrücke in Form von Lichtblitzen oder farbigen Flächen, so genannte Magnetophosphene, sowie Kreislaufstörungen und Schwindelattacken bis hin zum Bewußtseinsverlust. Seitdem wurde diese Technik ständig weiterentwickelt. Bickford und Freeming bauten 1965 die ersten funktionierenden Magnetstimulatoren für Einzelreize und konnten durch gezielte Nervenreizung Muskelzuckungen hervorrufen (Siebner und Ziemann 2007). 1985 stellten Barker und Mitarbeiter eine schonendere Variante vor, die mit wesentlich weniger Unannehmlichkeiten für den Untersuchten einherging (Barker et al. 1985). Sie verwendeten wesentlich kleinere Spulen und konnten den motorischen Kortex erstmals kontrolliert stimulieren. Durch ihre Studien in Sheffield wuchs das Interesse für die TMS. Die Sheffielder Arbeitsgruppe führte 1985 einige Hersteller in diese Technik ein und konnte somit erreichen, dass sich kommerzielle Stimulatoren verschiedenster Hersteller weit verbreiteten (Pascual-Leone et al. 2002). Die erste fokale wirkende Magnetspule wurde am Elektronik-Department der Kyushu Universität in Japan 1988 erstmals durch Ueno et al. technisch realisiert und am Froschnerven erprobt (Siebner und Ziemann 2007). Im Jahr 1989 erprobten Rösler et al. erstmals die Wirkung einer achterförmigen Spule (engl: figure-of-eight-coil) am menschlichen Motorkortex (Rösler et al. 1989). Pascual-Leone et al. untersuchten 1991 als erste die Wirkung der Applikation längerer Salven über der Broca-Region der linken Hemisphäre und konnten feststellen, dass dadurch transiente Sprachstörungen hervorgerufen werden können (Pascual-Leone et al. 1991). Mittlerweile wird die TMS in der neurowissenschaftlichen Forschung sowie in Diagnostik und Therapie verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt.

4.4 Technische und physikalische Aspekte der TMS

Die TMS beruht, wie bereits erwähnt, auf dem von Michael Faraday 1831 beschriebenen Gesetz der elektromagnetischen Induktion. Bei seinen Versuchen beobachtete er, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einer Leiterschleife oder Spule eine Spannung erzeugt, die er Induktionsspannung nannte (Demtröder

1999). Für diese induzierte Spannung U_{ind} , die in einer vom magnetischen Fluss Φ durchsetzten Spule mit N Windungen hervorgerufen wird gilt:

$$U_{ind} = -N \frac{d\Phi}{dt}.$$

Diese Spannung bewirkt in der Spule einen Stromfluss, der nach der Lenzschen Regel der Flussrichtung des magnetischen Feldes entgegengesetzt ist (Brandt und Dahmen 2005). Zudem ist das induzierte elektrische Feld proportional zur zeitlichen Änderung des magnetischen Flusses. Bei einem räumlich konstanten, zeitlich sinusförmig schwingenden Magnetfeld ist die Spannung somit proportional zur Frequenz des Feldes. Ein langsamer Wechsel oder ein gleich bleibendes magnetisches Feld erzeugt keine hinreichende Induktionsspannung für die Stimulation. Die Erzeugung des Magnetfeldes beruht auf dem umgekehrten Prinzip. Danach entsteht um einen stromdurchflossenen Leiter ein Magnetfeld dessen Betrag und zeitlicher Aufbau sich dabei proportional aus der Stromstärke und ihrer zeitlichen Abhängigkeit ergeben (Demtröder 1999).

Die Stimulatorschaltung wird als Spule-Kondensator-Schwingung ausgeführt (Meyer 1992). Der von einem Stromgenerator erzeugte Strom wird zu einem Kondensator weitergeleitet, der den Strom speichert, wobei Spule und Kondensator während des Ladevorganges noch elektrisch getrennt sind. Wenn ein Stimulus ausgelöst werden soll, wird über einen starkstromkompatiblen Gleichrichtschalter, d.h. über einen Thyristor und Kupferdraht-Spulen, der Stromkreis geschlossen und das Magnetfeld baut sich auf. Im Spulendraht erreicht der Stromfluss Werte von maximal 15.000 A. Dabei wird ein Magnetfeld von bis zu 2,5-3 Tesla innerhalb von 200-600 μ s aufgebaut (Pascual-Leone et al. 2002).

Die Magnetspule wird durch den Anwender während der Untersuchung parallel zur Schädelkalotte platziert. Das durch die Spule erzeugte Magnetfeld durchdringt völlig schmerzfrei alle Strukturen, wie Haut, Schädelkalotte und Liquorräume und induziert in den darunterliegenden Strukturen einen Stromfluss, der bei entsprechender Stärke vor allem parallel zur Schädeloberfläche verlaufende kortikale Neurone depolarisiert. Dabei handelt es sich je nach Topographie der stimulierten Region vor allem um Pyramidenzellen oder Interneurone, die die Aktivität anderer kortikaler oder kortikofugaler Neurone modulieren (Meyer und Diehl 1992). Mit Zunahme des Abstandes fällt die Stärke des Magnetfeldes exponentiell ab. Deshalb beschränkt sich die Anwendung der TMS auf Stimulierung von Hirnstrukturen direkt unter der

Schädelkalotte. Die Eindringtiefe ist abhängig von anatomischen Faktoren, Spulengröße, Spulengeometrie und der Intensität des verabreichten Stimulus (Pascual-Leone et al. 2002). Die effektivste Erregung findet über dem Motorkortex bei niedriger Stimulusintensität in ca. 2 cm Tiefe statt und die effektive Feldstärke des induzierten Magnetfeldes nimmt exponentiell mit der Eindringtiefe in das Gehirn ab (Roth et al. 1991, Rudiak und Marg 1994). Roth et al. führten Messungen an einem mit physiologischer Kochsalzlösung gefülltem Kopfmodell durch (Roth et al. 2007). Dabei stellten sie fest, dass die Eindringtiefe einer Doppelspule etwa 1,5 cm beträgt. Hinsichtlich der Tiefenwirkung und der Fokaltät der Spulen muss allerdings immer ein Kompromiss eingegangen werden (Meyer 1992). Das elektrische Feld eines von zeitlich veränderlichem Strom durchflossenen Leiters und auch der räumliche Feldgradient nehmen mit der Entfernung ab. Eine Spule, die an der Gewebeoberfläche fokal stimuliert wird, wird immer weniger selektiv, wenn man mit größerer Reizstärke tiefer liegende Gewebe stimulieren will. Mit den zuerst genutzten zirkulären Spulen konnte eine große Stimulationsfläche erreicht werden. Der Hauptnachteil dieser Spulenform ist die relative Ungenauigkeit in Bezug auf die Stimulationslokalisation (Pascual-Leone et al. 2002). Das induzierte elektrische Feld ist zirkulär und konzentrisch. Unterhalb des Spulenzentrums betragen das elektrische Feld und dessen räumliche Ableitung null. Wenn die Spule einen geraden Nerv tangiert, dann wird eine Region des Nerven depolarisiert und eine andere Region hyperpolarisiert. Somit entsteht eine virtuelle Anode und Kathode. Bei zwei parallel nebeneinander verlaufenden Nerven erfolgt die Stimulation deshalb an unterschiedlichen Positionen, was die Ungenauigkeit erklärt.

Am häufigsten finden heutzutage Doppelspulen (engl.: figure-of-eight-coil) Anwendung (Abb.4.2). Diese sind aus zwei seitlich miteinander verbundenen zirkulären Spulen zusammengesetzt.

Der Strom in einer Spule rotiert dem Strom in der anderen Spule entgegen. Im Gewebe unterhalb der Stelle an der sich die beiden Spulen berühren, wird bei der magnetischen Stimulation ein elektrischer Strom induziert. Wie Abb.4.3 veranschaulicht, bedeutet dies, dass unter der Mittellinie der Doppelspule das Vektorpotential und damit die Tiefenwirkung am größten sind. Im Gegensatz zu anderen Spulenformen erzeugt die Doppelspule den stärksten und am meisten fokussierten Stimulus (Roth et al. 1991). Am Spulenrand werden nur Sekundärpeaks mit halber Amplitude erzeugt (A. Pascual-Leone 2002).

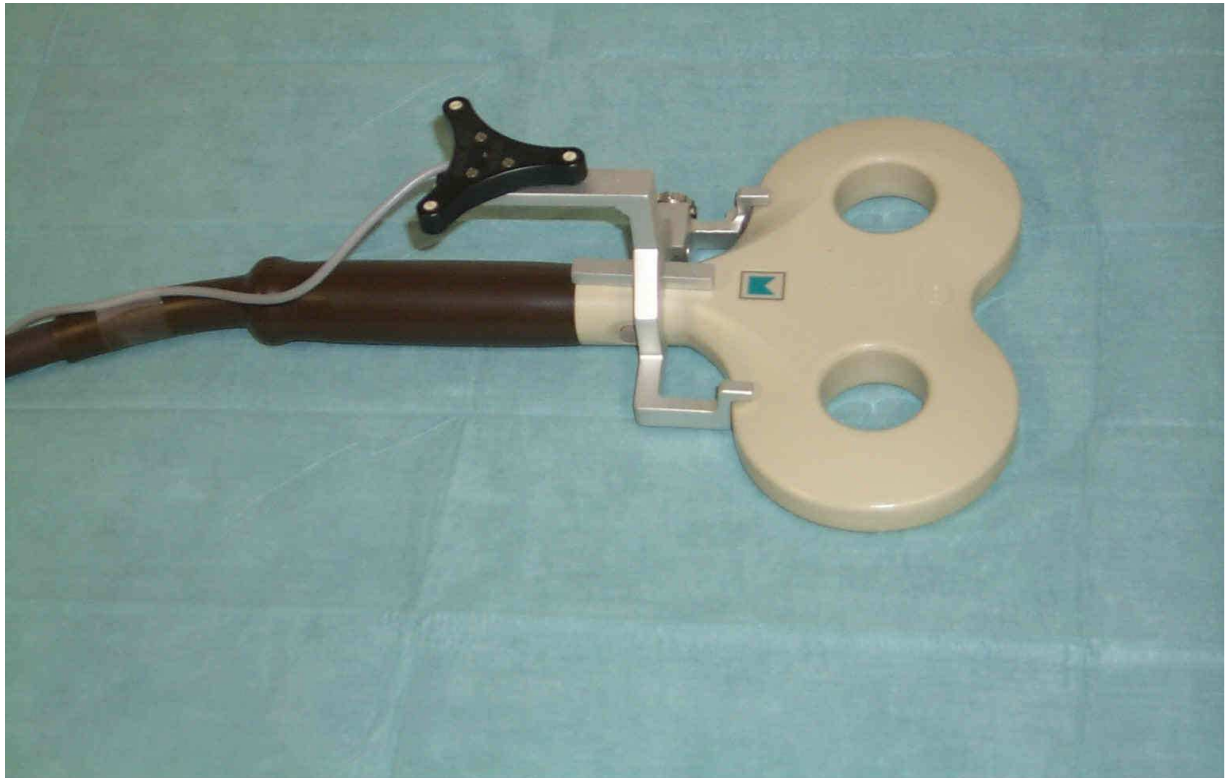


Abb.4.2 Doppelspule mit Jenaer Tracking-System

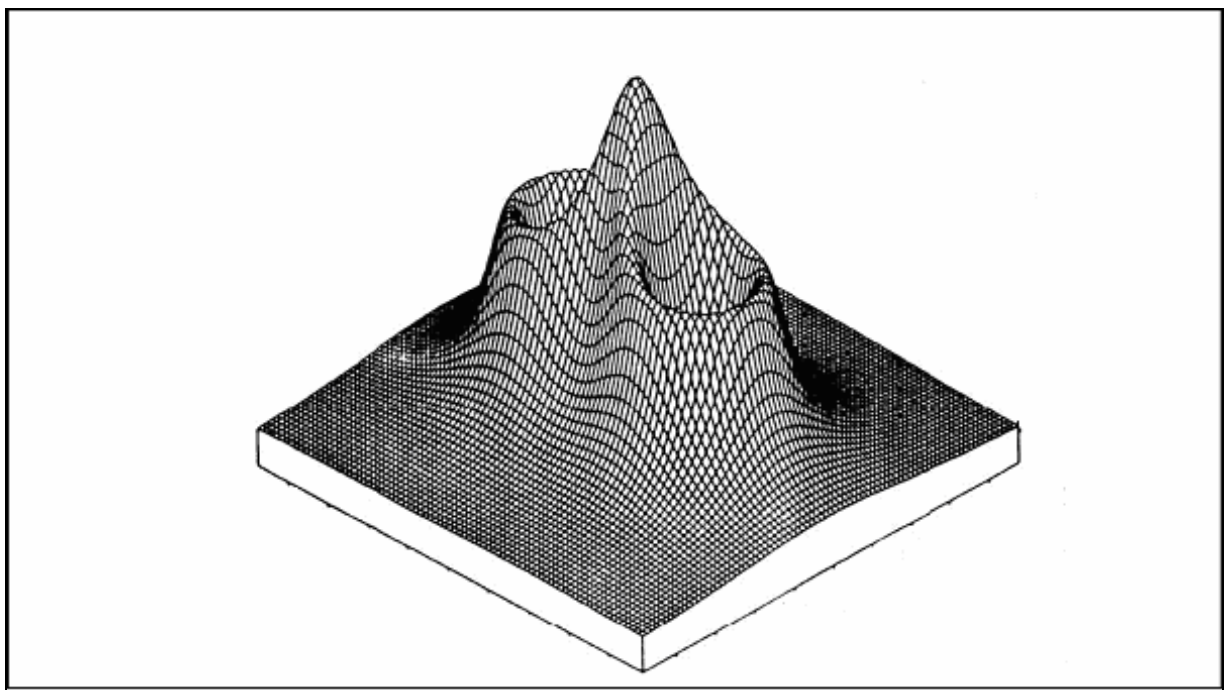


Abb.4.3 Magnetfeld unter einer Doppelspule copyright by Magstim Company

Bei neueren Modellen sind die beiden Spulen in Form von abgeflachten Zylindern abgewinkelt, so dass sich beide so nah wie möglich am Schädel befinden. Diese Stimulatorform ist besonders effektiv bei der Stimulierung der Beinareale des Motorkortex. Während des Stimulus erfährt der Spulendraht beträchtliche

mechanische Kräfte und neigt zu Bewegung. Das Spulengehäuse und dessen innere Konstruktion sind deshalb so konzipiert, dass Bewegungen minimiert werden. Leider können diese nicht vollständig eliminiert werden, was zu dem bekannten Klicken führt, welches zu hören ist, während der Stimulator feuert (Pascual-Leone et al. 2002). Da Strom den Spulenwiderstand passieren muss, kommt es beim Gebrauch der Spule zu einer starken Hitzeentwicklung. Diese Hitzeenergieentwicklung ist proportional zum Widerstand und umgekehrt proportional zum Querschnitt des Spulendrahtes (Pascual-Leone et al. 2002). Feuert der Stimulator schnell hintereinander, dann steigt die Temperatur kontinuierlich an. Die produzierte Hitze wird dabei solange an die Luft abgegeben, bis ein Hitzesensor den Stimulator abschaltet. Die für die Stimulation benötigten elektrischen Energien sind, wenn sie direkt zum Körper abgegeben werden, potentiell tödlich. Deshalb muss der Stimulator so gebaut sein, dass internationale elektromedizinische Sicherheitsstandards erfüllt werden (Pascual-Leone et al. 2002). Die Materialien die zur elektrischen Isolierung sowie zur Verleihung mechanischer Robustheit der Spule dienen sollen, haben eine geringe Wärmeleitfähigkeit und können daher leicht zur Überhitzung der Spule führen (Pascual-Leone et al. 2002). Zur Kühlung bringt man deshalb Öl, Wasser oder Luft zwischen die Windungen. Am stärksten haben sich dabei die wasser- und luftgekühlten Varianten durchgesetzt.

4.5 *Physiologie und neurochemische Auswirkungen der TMS*

4.5.1 *Magnetische Reizwirkung*

Die direkte Ursache für die Reizwirkung auf einen Nerv ist nicht das Magnetfeld selbst, sondern die schnelle zeitliche Änderung des Magnetfeldes bzw. die durch das elektrische Feld hervorgerufenen Ströme (Meyer 1992). Demnach ist für die Reizwirkung eine räumliche Änderung der Stromdichte in Richtung dieses Nerven verantwortlich. Die zeitlichen Änderungsgeschwindigkeiten der elektrischen Feldstärke im Gewebe können einen weiteren Einfluss auf die dort induzierten Ströme ausüben. Das Nervengewebe ist ein nicht-ferromagnetischer Stoff und hat, keinen wesentlichen Einfluss auf ein von außen einwirkendes statisches Magnetfeld. Nach der Lenzschen Regel behindern die durch Induktion entstehenden Ströme, Felder und Kräfte stets den die Induktion einleitenden Vorgang (Demtröder 1999). Das bedeutet, dass bei einem zeitlich veränderlichen Magnetfeld in leitfähigem

Gewebe, durch im Gewebe induzierte Wirbel- oder Kreisströme, eine Schwächung des äußeren Feldes auftritt. Vergleicht man allerdings die in den Spulen verwendeten Stromstärken mit den im Gewebe induzierten Stromstärken, dann erkennt man die Vernachlässigbarkeit dieses Effektes (Meyer 1992).

Die Eindringtiefe δ eines magnetischen Wechselfeldes in ein Medium ist definiert als die Tiefe, in der das Feld um den Faktor $\frac{1}{e}$ relativ zu dem Wert ohne Wirbelströme abgefallen ist. Dieser Wert ist abhängig von der Frequenz des Wechselfeldes und der Leitfähigkeit des Mediums sowie von anatomischen Faktoren, Spulengröße und Spulengeometrie (Pascual-Leone et al. 2002). Hochfrequente magnetische Felder werden im Gewebe stark geschwächt und haben somit eine geringe Eindringtiefe. Die Magnetstimulation durchdringt die Schädelkalotte ohne Schwächung und benötigt deshalb im Gegensatz zur elektrischen transkraniellen Kortexstimulation eine geringere Stromdichte im Bereich der Haut, um eine überschwellige Erregung kortikaler Neurone zu erzielen. Dies erklärt, dass die transkranielle Magnetstimulation keine nennenswerte Erregung peripherer Schmerzrezeptoren bewirkt (Barker et al. 1985, Hess und Ludin 1988, Rossini et al. 1994).

Ein elektrisches Feld im Gewebe wird relativ stark durch die Materialeigenschaften, die Dielektrizitätszahl und die elektrische Leitfähigkeit beeinflusst. Die Dielektrizitätszahl ϵ_r ist eine dimensionslose Materialkonstante und findet bei der Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der elektrischen Feldstärke E und der Flußdichte D Anwendung:

$$\vec{D} = \epsilon_r \epsilon_0 \vec{E} = \epsilon \times \vec{E}$$

ϵ_0 ist die elektrische Feldkonstante und beträgt $8,85 \times 10^{-12} \text{ C/Vm}$. Die Dielektrizitätskonstante ϵ ist das Produkt aus ϵ_r und ϵ_0 . Analog dem magnetischen Feld wird durch ein äußeres elektrisches Feld E im Medium die dielektrische Flußdichte D hervorgerufen. Für die Reaktion des Mediums auf ein äußeres Feld sind im Wesentlichen zwei Hauptmechanismen verantwortlich, die Verschiebungspolarisation und die Orientierungspolarisation (Meyer 1992).

Unter Verschiebungspolarisation versteht man, dass zusammenliegende positive und negative Ladungen im Medium durch die Kraft des elektrischen Feldes geringfügig auseinander gezogen werden und im einfachsten Fall dadurch ein Dipol entsteht, welches das äußere Feld verstärkt. Orientierungspolarisation tritt bei Molekülen auf, die ein Dipolmoment aufweisen (z.B. bei Wasser oder Alkohol). Aufgrund von

Wärmebewegung sind diese Dipole willkürlich im Raum verteilt, wodurch nach außen kein resultierendes Feld erkennbar ist. Dies ändert sich nach Anlegen eines äußeren elektrischen Feldes. Die Dielektrizitätszahl der meisten Stoffe ist meist sehr viel größer als 1 und liegt etwa zwischen 2 und 100. Für Wasser beträgt sie beispielsweise 81 (Meyer 1992). Ein elektrischer Strom kann in einem Medium nur fließen, wenn sich darin freie Ladungsträger befinden und ein elektrisches Feld als treibende Kraft von außen anliegt. Das Ohmsche Gesetz lautet:

$$\vec{s} = \sigma \vec{E}$$

Die Menge der Ladung, die in einer bestimmten Zeit durch einen gegebenen Querschnitt fließt wird als Stromdichte \vec{s} bezeichnet. σ bezeichnet die spezifische Leitfähigkeit des Materials. In biologischem Gewebe erfolgt der Ladungstransport nicht über bewegte Elektronen sondern durch Ionenaustausch. Die negativen Ionen bewegen sich in Richtung der Feldlinien, die positiven entgegengesetzt. Die Leitfähigkeit unterscheidet sich zwischen den Gewebearten und ist abhängig von der Beweglichkeit der Ionen im Gewebe, der Ionenkonzentration und der Ladungsmenge, die pro Ion transportiert werden kann. Die Leitfähigkeit des Gehirns wird mit 0,45 S/m und des Schädelknochen mit 0,0056 S/m angegeben (Meyer 1992). Die Bestimmung des Gewebswiderstandes ergibt in abfallender Reihenfolge: Knochen > weiße Substanz > graue Substanz > Liquor (Brandt et al. 1997). Durch die magnetische Stimulation wird im Kortexareal direkt unterhalb der Magnetspule ein gepulster Stromfluß induziert, wobei vor allem parallel zur Kortexoberfläche verlaufende Axone und Dendriten von Neuronen depolarisiert werden. Vertikal zur Spule gelegene Zellen werden hingegen nur indirekt, über horizontale Bahnen aktiviert. Da diese Bahnen den Großteil aller parallel zur Spule gelegenen neuronalen Strukturen ausmacht, ist davon auszugehen, dass die meisten Neurone transsynaptisch erregt werden (Meyer 1992). Diese Erregung kann auch auf entfernte, aber anatomisch verbundene Kortexareale über Assoziationsfasern übertragen werden (Walsh und Cowey 2000). In einer Studie von Ilmoniemi et al. fanden diese bei Stimulation des Motorkortex mit Hilfe des hochauflösenden EEG eine Erregungsausbreitung in kontralaterale und parietale Areale (Ilmoniemi et al. 1997). Um eine Reizantwort auszulösen muss eine bestimmte Ladungsmenge ins Innere eines Nervs strömen. Da bei gegebener Spulengeometrie der räumliche Gradient des elektrischen Feldes proportional zum Feld selbst ist und dieses wiederum proportional zur zeitlichen Änderung des magnetischen Feldes, ergibt sich

damit ein konstanter Wert aus dem Produkt der Reizdauer τ und der zeitlichen Änderung des Magnetfeldes. Dieser Wert muss überschritten werden um eine Reizantwort hervorzurufen. Wird mehr als 0,3 s gereizt, steigt das erforderliche Produkt aus Feldänderung und Pulsdauer an, da die Ionenströme zwischen Außen- und Innenteil der Nervenfasern das elektrische Feld im Nerven abbauen. Im Gegensatz zur Elektrostimulation kann hier der Einfluss der elektrischen Ankopplung der Elektroden ans umliegende Gewebe vernachlässigt werden. Bei monophasischen Reizen hat das elektrische Feld während der Pulsdauer stets die gleiche Richtung. Wenn die Reizdauer so kurz ist, dass die vorher genannten Ionenströme keinen großen Einfluss haben, ist auch der Einfluss der Pulsform relativ gering. Ausschlaggebend für die Stärke der Reizantwort ist die Fläche unter der Pulskurve. Wenn man allerdings die Pulsform des zeitlichen Feldverlaufs des Magnetfeldes betrachtet, muss berücksichtigt werden, dass das elektrische Feld proportional zur zeitlichen Ableitung des magnetischen Feldes ist. Biphasische Reize, bestehen aus zwei Komponenten, mit einer positiven und einer negativen Feldrichtung. Einfluss hat hier der zeitliche Abstand zwischen beiden Anteilen. Liegen beide Anteile unmittelbar hintereinander hat der negative Anteil eine reizschwächende Wirkung, da es das durch die positive Komponente im Nerv aufgebaute Feld teilweise wieder abbaut (Meyer 1992). Polyphasische Reize bestehen aus aufeinander folgenden positiven und negativen Reizen. Bei den Schaltungen für Magnetstimulatoren können diese Reize durch freie gedämpfte Schwingungen des Schwingkreises erzeugt werden, bestehend aus der Stimulationsspule und dem Entladekondensator der Speiseschaltung. Entgegen den Erwartungen, dass auch hier die Reizantwort geringer wird als bei monophasischen Reizen, sind hier die Reizantworten deutlich stärker. Der Strom in den Spulen und damit auch die induzierte elektrische Feldstärke hat keine Vorzugsrichtung, deshalb ist die Selektivität bezüglich der Spulenorientierung geringer (Meyer 1992). Der Vorteil dieser biphasischen Stimulatoren gegenüber den monophasischen Geräten besteht darin, dass ein großer Teil der Pulsenergie nach einer Halb- oder Vollwelle wieder in den Puls-kondensator zurückgespeist werden kann, wodurch der Energieverbrauch des Gerätes sowie die Wärmeentwicklung reduziert wird (Siebner und Ziemann 2007).

4.5.2 *Stimulation des Motorkortex*

Bei der TMS werden vor allem parallel zur Kortexoberfläche verlaufende Axone und Dendriten, die sich unter der Magnetspule befinden stimuliert. Am Beispiel der Stimulation des Motorkortex heißt dies, dass die Muskelantwort entweder primär durch direkte Aktivierung der Motoneurone am Axonhügel oder an peripheren Ranvier'schen Schnürringen, oder aber sekundär durch Aktivierung exzitatorischer bzw. Inaktivierung inhibitorischer Interneurone ausgelöst werden kann. Latenzmessungen haben gezeigt, dass der TMS wohl hauptsächlich der letztgenannte Weg zugrunde liegt (Amassian und Cracco 1987). Hierbei werden bei der Verwendung niedriger Reizstärken vorwiegend horizontal ausgerichtete neuronale Strukturen wie Interneurone aktiviert, die transsynaptisch die vertikal ausgerichteten Pyramidenbahnzellen im Bereich der Konvexität des Gyrus precentralis erregen (Hess und Ludin 1988, Meyer 1992). Die anfängliche Annahme, dass die durch die TMS des primär-motorischen Handareals in der Pyramidenbahn ausgelösten absteigenden Erregungswellen die spinalen Motoneurone ganz überwiegend über die schnell leitenden, großkalibrigen monosynaptische Verbindungen erregen, wurde durch neuere Arbeiten widerlegt. Hier wurde nachgewiesen, dass ein relevanter Anteil der TMS-induzierten Erregung der zervikalen Motoneurone auch über disynaptische kortikospinale Verbindungen vermittelt wird (Gracies et al. 1994, Mazevet et al. 1996).

Die Weiterleitung der Erregung zum Arm- bzw. Beinmuskel erfolgt über die peripheren motorischen Nervenfasern und führt über die motorische Endplatte zu einer elektrischen Erregung der motorischen Einheiten eines Muskels. Nach einer überschwelligem Stimulierung des kortikalen Repräsentationsareals mittels TMS kann mit Oberflächenelektroden am entsprechenden kontralateralen Zielmuskel ein Muskelsummenaktionspotenzial, was als magnetisch evoziertes Potential (MEP) bezeichnet wird, abgeleitet werden (Barker et al. 1985, Rossini et al. 1994).

Es wird davon ausgegangen, dass bei der Verwendung höherer Reizstärken tief im sulkalen Abschnitt gelegene horizontal ausgerichtete Kortexzellen direkt stimuliert werden. Im Vergleich zu willkürlich durchgeführten kurzen Muskelkontraktionen tritt bei mittels Kortexreizung ausgelösten Muskelzuckung keine Wahrnehmung einer Bewegungsinitiation auf (Meyer 1992). Bei Reizung über den motorischen Repräsentationsgebieten der Hemisphärenkonvexität weisen die Handmuskeln eine deutlich geringere Reizschwelle als die Unterarm-, Oberarm- und Gesichtsmuskeln

auf (van Kuijk et al. 2008). Die deutlich höhere Reizschwelle von Antworten in Beinmuskeln ist zum Teil durch die tiefere Lage der Kortexzellen im Bereich des Interhemisphärenspaltes zu erklären (Meyer 1992). Experimentelle Daten haben gezeigt, dass die TMS im Gegensatz zur transkraniellen elektrischen Stimulierung (TES) kortikospinale Neurone transsynaptisch aktiviert. Durch eine nahe dem Vertex zentrierte zirkuläre Spule, wird bevorzugt die Muskulatur der oberen rechten Extremität aktiviert, wenn sich der induzierende Strom im Uhrzeigersinn bewegt und umgekehrt (Hess und Ludin 1988). Für die Stimulierung der Beinmuskulatur ist die optimale Positionierung der Spule auf der Kopfhaut schwieriger und variiert von Patient zu Patient (Hess und Ludin 1988). Wenn die Spulenströme von vorn nach hinten über dem entsprechenden Repräsentationsgebiet fließen, bzw. die im Gewebe induzierten Ströme von hinten nach vorn verlaufen, dann werden mit niedrigerer Reizschwelle von einer Hemisphäre Muskelantworten ausgelöst (Meyer 1992).

Man unterscheidet die Einzelstimulation von der repetitiven TMS (rTMS). Bei der rTMS werden ausschließlich biphasische Pulsformen genutzt, welche in kurzen Zeitabständen abgegeben werden und zu einem komplexen Erregungsmuster exzitatorischer und inhibitorischer Neurone innerhalb des stimulierten Kortex führen. Diese Mechanismen konnten bislang nur ansatzweise verstanden werden. Hohen Frequenzen ab 20 Hz folgt eine intrakortikale Hemmung, so dass ein nachfolgender Reiz eine geringere Amplitude hervorruft. Wenn hohe Amplituden und sehr hohe Reizstärken genutzt werden, treten Nachentladungen und eine Ausbreitung auf nicht direkt stimulierte Areale auf, die auf Überwinden intrakortikaler interneuronvermittelter Hemmmechanismen durch exzitatorische Verbindungen zurückzuführen sind. Nach Meyer bewirkt die rTMS eine Synchronisation der neuronalen Aktivität, die mit dem physiologischen intrakortikalen Erregungsablauf interferiert (Meyer 1992). Es gibt Hinweise, dass die kortikale Reizschwelle über die Stimulation hinaus kurzzeitig verändert werden kann. In einer Studie von Esser et al. wurde die kortikale Antwort auf TMS-Einzelreize vor und nach der Applikation von rTMS von 5 Hz und 1500 Pulsen mit Hilfe des EEG gemessen, wobei nach rTMS eine überdauernde erhöhte kortikale Erregbarkeit nachgewiesen werden konnte (Esser et al. 2006). Diese lang anhaltende Übererregbarkeit, die über das Absinken des transmembranösen Potentials hinausgeht, wird als eine Bahnung von exzitatorischen Synapsen interpretiert und ist damit ähnlich der „long term

potentiation“ (LTP) und hat eine längere Herabsetzung der Erregbarkeitsschwelle zur Folge. Im Gegensatz dazu wird bei einer Stimulation mit 0,9 Hz für 15 Minuten und einer motorischen Reizschwelle von 110% die Erregbarkeit für 15 Minuten nach repetitiver Stimulation reduziert. Dieser Effekt ist ähnlich der „long term depression“(LTD) (Chen et al. 1997b). Auch andere Studien erbrachten ähnliche Ergebnisse für die Stimulation mit 1 Hz (Pascual-Leone et al. 1998, Wassermann 1998). Niedrige Frequenzen von 0,1 Hz zeigten keine Effekte (Cohen et al. 1998). Die Motorik blieb in allen Fällen unverändert. So konnten Muellbacher et al. nach einer 15-minütigen 1 Hz-Stimulation keinen Unterschied in der Muskelkraft oder in der Bewegungsschnelligkeit feststellen (Muellbacher et al. 2000). Zusammenfassend bewirken höhere Frequenzen über 5Hz der rTMS eher stimulationsüberdauernde erregende Effekte, d.h. eine Senkung der Erregungsschwelle. Dagegen zeigen niedrige Frequenzen unter 1Hz eher hemmende Effekte. Weiterhin sind neurochemische Veränderungen im Kortex nach TMS bekannt.

4.5.3 motorische Reizschwelle

Es gibt verschiedene Methoden die motorische Reizschwelle mit Hilfe der TMS zu ermitteln. Die motorische Reizschwelle wird hierbei als relativer Wert in Bezug auf die maximale Ausgangsleistung des jeweilig verwendeten Magnetstimulators in Prozent angegeben. Als motorische Reizschwelle in Muskelruhe (engl. *resting motor threshold*) wird entsprechend dem IFCN (International Federation of Clinical Neurophysiologie) die minimale Reizstärke bezeichnet, die im entspannten Muskel in mindestens 5 von 10 Durchläufen ein MEP mit einer Amplitude von größer 50 μ V auslöst (Rossini et al. 1994). Tranilis et al. hat drei Methoden miteinander verglichen und fand heraus, dass die Rossini-Methode den anderen überlegen ist (Tranulis et al. 2006). Dabei ist die interindividuelle Variabilität der motorischen Reizschwelle hoch (Mills und Nithi 1997). Allerdings ist die interhemisphärische Asymmetrie gering und damit die intraindividuelle Reproduzierbarkeit gut (Cicinelli et al. 1997).

Die motorische Ruheschwelle kann durch Antikonvulsiva erhöht werden (Hufnagel et al. 1990). Die Patienten unserer Studie wurden mit Phenytoin, Carbamazepin und Valproat behandelt. Der Wirkstoff Phenytoin hat einen hyperpolarisierenden und damit einen stabilisierenden Effekt auf die Membranen zentraler und peripherer Nerven. Der Wirkmechanismus von Carbamazepin ist nicht vollständig geklärt. Es wird aber angenommen, dass es zur Blockade von Natrium-Kanälen in den Axonen

der Nervenzellen kommt und dadurch die Reizschwelle erhöht wird (Chen et al. 1997a, Mavrouidakis et al. 1994, Ziemann et al. 1996). Valproat mit dem Wirkstoff Valproinsäure greift an verschiedenen Strukturen an. Mögliche Ursachen für seine antiepileptische Wirkung können die Blockade von erregenden Ionenkanälen (spannungsabhängige Natrium-Kanäle und Calcium-Kanäle) sowie eine Verstärkung der Wirkung des hemmenden Neurotransmitters GABA (durch Hemmung des Abbaus von GABA und durch Aktivierung der Synthese von GABA) sein (Macdonald und McLean 1986). Reutens et al. fanden heraus, dass bei der Einnahme von Antikonvulsiva die Reizschwelle positiv mit der Plasma-Valproat-Konzentration korreliert und dass die motorische Reizschwelle bei unbehandelten Patienten mit Epilepsie gegenüber Gesunden vermindert ist (Reutens et al. 1993). Im Gegensatz dazu fanden Gianelli et al. bei Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu Gesunden eine Erhöhung der Reizschwelle (Gianelli et al. 1994). Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist unklar. Die Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle führt zur Verringerung der Membranerregbarkeit und erhöht die Schwelle für die TMS (Chen et al. 1997a).

Die Reizschwelle reflektiert anatomische oder physiologische Merkmale des kortikospinalen Systems (Pascual-Leone et al. 2002). Dies zeigt sich dadurch, dass die motorische Reizschwelle für die Handmuskeln am niedrigsten ist, während sie für die proximalen Armmuskeln höher ist (van Kuijk et al. 2008). Daraus lässt sich schließen, dass die motorische Ruheschwelle mit der Dichte und Anzahl schnell leitender kortikospinaler Neurone zu den spinalen Vorderhornzellen korreliert.

4.5.4 Stimulation des Sprachkortex

Die TMS wurde anfangs hauptsächlich in der klinischen Routine zur Anwendung im Bereich des Motorkortex genutzt. Zunehmend wurde allerdings entdeckt, dass die TMS neben den Effekten auf den motorischen Kortex auch zur Untersuchung der funktionellen Organisation des Sprachkortex dient. So konnten Cracco et al. bei der Stimulierung im Bereich des Broca-Areals eine kurze Unterbrechung des Sprechens bei ihren Probanden erzielen (Cracco et al. 1990). Bei der Untersuchung von Epilepsiepatienten durch Pascual-Leone et al. zeigte sich, dass durch repetitive magnetische Stimulation (rTMS) über fronto-temporalen Arealen der linken Hemisphäre während des lauten Zählens eine Unterbrechung des Sprechens auslösen lässt, was auch als „speech-arrest“ bezeichnet wird (Pascual-Leone et al.

2002). Verschiedene Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen und bei magnetischer Stimulierung über der Sprachregion eine Verlangsamung der Sprechgeschwindigkeit, Sprachausfall oder Sprachfehler auslösen (Epstein et al. 1996, Jennum und Winkel 1994, Michelucci et al. 1994).

Es wurden verschiedene Theorien über das Zustandekommen dieses Effektes aufgestellt. Epstein et al. vermuteten, dass der „speech-arrest“ durch einem Einfluss auf die Muskeln, die Mund und Kiefer innervieren, zuzuschreiben ist (Epstein et al. 1996). Dagegen vermuteten Pascual-Leone et al., dass dieser Effekt durch eine Störung der Sprachprozesse selbst zustande kommt (Pascual-Leone et al. 2002). In der Studie von Stewart et al. fanden diese heraus, dass bei Anwendung von rTMS bei Normalprobanden zwei verschiedene Formen von „speech-arrest“ auftreten. Zum einen lässt sich sowohl links als auch rechts-hemisphärisch bei mehr posteriorer Stimulation mit Einfluss auf den Musculus mentalis und linkshemisphärisch bei mehr anteriorer Stimulation ein Sprachausfall bewirken. Laut dieser Studie gibt es zwei qualitativ verschiedene Formen des Sprachausfalles, eine motorische und eine nichtmotorische (Stewart et al. 2001). In einer Studie von Aziz-Zadeh wurden Probanden während lautem und innerem Sprechen von Silben über zwei Arealen im linken Frontallappen mittels repetitiver TMS stimuliert. Hierbei wurde einmal über einem motorischen Bereich, dem prämotorischen Kortex, durch posteriore Stimulation, und dann über einem nichtmotorischen Bereich, dem Broca-Areal, durch anteriore Stimulation untersucht. Als Kontrolle wurde auch über den korrespondierenden rechtshemisphärischen Gebieten stimuliert. Die Stimulation über beiden linkshemisphärischen Bereichen bewirkte jeweils bei lautem wie auch bei innerem Sprechen einen „speech-arrest“. Diese Studie zeigt damit, dass sowohl das Broca-Gebiet als auch der prämotorische Kortex der linken Hemisphäre genauso wie beim lauten Sprechen auch beim inneren Sprechen beteiligt sind. Beide Areale scheinen somit für Sprache wesentlich zu sein, auch wenn keine motorische Aktivität gefordert ist. Die rTMS ruft im Gegensatz dazu über dem rechten prämotorischen Kortex einen Sprachausfall während lautem, nicht aber während innerem Sprechen hervor. Dabei scheint der Ausfall der Sprache auf eine motorische Einwirkung auf die Sprachproduktion, die mit der Aktivierung oro-fazialer Muskeln zusammenhängt, zurückzuführen zu sein (Aziz-Zadeh et al. 2005).

Neben TMS-induzierten inhibitorischen Effekten auf sprachliche Leistungen zeigten einige Studien fazilitierende Effekte. So konnten Topper et al. mit Hilfe von TMS-

Einzelreizen über dem Wernicke-Areal der Probanden eine Verkürzung der Benennlatenz bei der Durchführung von Bildbenennungsaufgaben bewirken. Nach Topper et al. ist die Ursache dafür eine kurzzeitige Voraktivierung der Neurone, die die lexikalischen Prozesse bei der Bildbenennung vermitteln (Topper et al. 1998). Auch Mottaghy et al. konnten diese Ergebnisse in ihrer Studie, in der durch hochfrequente repetitive Magnetstimulation des Wernicke-Areals eine signifikante Verkürzung der Benennlatenz bei Normalprobanden von etwa zwei Sekunden Dauer erreicht werden konnte, bestätigen (Mottaghy et al. 1999). Die Ergebnisse der Studie von Sparing et al. zeigten, dass eine Verkürzung der Benennlatenz bei gesunden Probanden nur durch Hochfrequenz-rTMS mit etwa 20 Hz und Intensitäten in oder über der motorischen Reizschwelle bewirkt werden (Sparing et al. 2001). Zur Sprachlokalisierung wurden die Patienten unserer Studie bei der Bildbenennung 2 Sekunden lang mit 50 Hz über der vermuteten Sprachregion magnetisch stimuliert. Kam es bei Stimulierung zu Wortfehlern, Verzögerung oder Ausfall der Sprache, so wurden die Koordinaten registriert und mit den MRT-Daten des Navigationsscan abgeglichen.

4.6 Anwendung der TMS

4.6.1 Diagnostische und therapeutische Nutzung

Heute wird die TMS in der neurowissenschaftlichen Forschung sowie in verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Bereichen der Neurologie und Psychiatrie genutzt. Neben der Verwendung der TMS bei neurochirurgischen diagnostischen Fragestellungen findet die TMS Anwendung in der Neurologie bei der Untersuchung von Funktionen der kortikospinalen motorischen Bahnen. Das Ziel dabei ist die Erfassung von Funktionsstörungen des kortikospinalen motorischen Systems im Rahmen einer zervikalen Myelopathie, einer amyotrophen Lateralsklerose oder einer Multiplen Sklerose (Hageman et al. 1993). Zur therapeutischen Anwendung haben Untersuchungen gezeigt, dass die neuronavigierte rTMS die Behandlung von chronischem Tinnitus verbessern kann (Kleinjung et al. 2006). Die TMS findet auch in der Psychiatrie Anwendung und kann dem Kliniker eine moderne und gut verträgliche Alternative bei der Behandlung von schweren Depressionen bieten (Janicak et al. 2008). Weitere Anwendungsmöglichkeiten der TMS ist die therapeutische Applikation zur Behandlung von Alzheimer-Demenz, Manien, Zwangsstörungen, Panikstörungen

und der posttraumatischen Belastungsstörung. Die Verwendung der TMS bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms ist in Entwicklung. Erste Studien an Patienten mit Parkinson-Syndrom haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung der motorischen Funktion nach der Stimulierung des Motorkortex mittels rTMS und der Erhöhung der Dopaminkonzentration im Serum besteht (Khedr et al. 2007). Auch die therapeutische Anwendung der TMS bei durch Epstein-Barr-Virus verursachter Enzephalitis zeigte in ersten Versuchen eine Verbesserung der Symptomatik (Anninos et al. 2006).

4.6.2 Handhabung in der Neurochirurgie

In der Neurochirurgie hat die TMS Bedeutung bei der präoperativen Diagnostik zur Lokalisation von funktionellen Hirnstrukturen. Dieses Brainmapping (engl. "Gehirnkartierung") dient dazu, den Sitz der Sprache und der motorischen Funktionen im Gehirn zu lokalisieren, um diese so gut wie möglich während der Operation zu umgehen. Durch die extrakranielle magnetische Stimulierung im Bereich der Großhirnrinde kann eine neuronale Antwort hervorgerufen werden. Dazu wird der Patient mit einem Einzelimpuls im Bereich der vermuteten motorischen Region stimuliert. Die Ableitung der MEPs der Handregion erfolgt dabei mit Hilfe von oberflächlichen Elektroden vom Musculus abductor digiti minimi der kontralateralen Seite. Für die Ableitungen der Beinregion wird der kontralaterale Musculus tibialis anterior genutzt. Dabei ist die Erhöhung der Amplitude am größten, wenn sich die Spule über dem Zentrum der motorischen Region befindet.

Zur Lokalisierung der Sprachregion wird in Höhe der vermuteten Sprachregion beispielsweise mit 50 Hz zwei Sekunden lang repetitiv magnetisch stimuliert. Die Stimulationsintensität entspricht dabei etwa der vorher ermittelten motorischen Reizschwelle. Dies führt zu einer inhibitorischen Wirkung im darunter liegenden Sprachkortex. Während der magnetischen Stimulierung im Bereich der vermuteten Sprachregion werden die Patienten aufgefordert ein ihnen vorgehaltenes Bild zu benennen. Die TMS wird dabei genutzt, um temporäre Läsionen zu setzen (Epstein 1998). Die Reaktionen der Patienten werden als Stimulationseffekte bezeichnet und können der Identifizierung von Spracharealen und deren Funktionen dienen (Epstein 1998). Kommt es zur Verschlechterung der sprachlichen Ausdrucksfähigkeit befindet sich die Spule im Bereich der Sprachregion und die Koordinaten können erfasst werden.

Da die TMS eine nicht-invasive Untersuchungsmethode ist, hat sie bei Einzelstimulation nahezu keine Unannehmlichkeiten für den Patienten. Auch die, bei der repetitiven Stimulation auftretenden, Irritationen durch Kontraktur z.B. des Muskulus temporalis sind tolerierbar. Früher benutzte elektrische Stimulierungen mit Hilfe von Nadelelektroden, bedeuteten für die Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung. Außerdem durchdringt die TMS die Schädelkalotte nahezu ohne Schwächung. Im Bereich der Haut wird daher im Vergleich zur transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) eine geringere Stromdichte benötigt, um eine überschwellige Erregung kortikaler Neurone zu erzielen (Hess und Ludin 1988). Das zeigt, weshalb bei der TMS im Gegensatz zur TES die Erregung peripherer Schmerzrezeptoren eine eher untergeordnete Rolle spielen (Barker et al. 1985). Die TMS kann durch Kleidung hindurch erfolgen, weshalb auch sterile Barrieren kein Hindernis bedeuten und die TMS auch intraoperativ einsetzbar ist.

4.7 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Zu den wichtigen aber seltenen Nebenwirkungen gehören epileptische Anfälle (A. Pascual-Leone 2002, Wassermann 1998). Als mögliche Ursache kommt eine Ausbreitung der rTMS-induzierten Erregung auf andere, nicht direkt aktivierte Kortexabschnitte in Frage. Dabei kommt es zur intrakortikalen Erregungsausbreitung deren Ursache hohe Reizstärken, hohe Stimulusfrequenzen und langen Reizserien sind. Dies kann zum Zusammenbruch der kortiko-kortikalen Inhibition führen und im seltenen Fall zum sekundär generalisierten Anfall (Pascual-Leone et al. 2002). Bis 1996 traten in Zusammenhang mit TMS sieben epileptische Anfälle auf. Allerdings nur bei repetitiver TMS mit überschwelliger Stimulusintensität und Frequenzen über 5 Hz. Bei der magnetischen Stimulierung mit Einzel- oder Doppelreizen konnten keine Anfälle beobachtet werden (Wassermann 1998). Mit der Hilfe der gesammelten Erfahrungen konnten Grenzwerte für die zulässige Stimulusfrequenz, -intensität und Stimulusanzahl festgelegt werden. Seit der Veröffentlichung dieser Richtlinien sind keine epileptischen Anfälle mehr berichtet worden (Wassermann 1998). Weitere Nebenwirkungen sind unter anderem Übelkeit und Stimmungsänderung. A. Pascual Leone et al. und Brandt et al. beschreiben eine vorübergehende Erhöhung der Hörschwelle nach der Anwendung von Einzelpuls-TMS und empfehlen das Tragen von Ohrenstöpseln während der Untersuchung (A. Pascual-Leone 2002, Brandt et al.

1997). Nach einer Studie von Janicak et al. zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen vorübergehende Kopfschmerzen und unangenehme Missempfindungen am Kopf (Janicak et al. 2008). Eine Veränderung kognitiver Funktionen und die von einigen Autoren beschriebene Verschiebung der Hörschwelle, wenn die Stimulierung in Ohrnähe erfolgte, konnten Janicak und Mitarbeiter nicht nachweisen. Zu den Kontraindikationen der transkraniellen Magnetstimulation gehören Patienten mit Metall-Objekten am oder im Kopf, da diese in Bewegung geraten oder aber sich erhitzen könnten (A. Pascual-Leone 2002). Ein Beispiel hierfür sind verstellbare Ventrikulo-peritoneale Shunts. Eine weitere Gefahr stellen implantierte elektronische Geräte wie Herzschrittmacher und Cochlea-Implantate dar, da es hier zu einer kurzfristigen Funktionsstörung durch das sich rasch ändernde Magnetfeld oder zur physikalischen Zerstörung des Gerätes kommen kann (Pavlicek et al. 1983). Eine relative Kontraindikation bzw. die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung besteht bei Patienten mit positiver Anamnese bezüglich Epilepsie. Außerdem zählen Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, Schädel-Hirn-Trauma, Infarkten, neurochirurgischen Eingriffen und Hypoglykämie dazu, weil hier das Risiko einen epileptischen Anfall zu bekommen erhöht sei. Auch Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation dar, deshalb müssen alle Frauen im gebärfähigen Alter vor der Untersuchung nach der Möglichkeit einer Schwangerschaft befragt werden (A. Pascual-Leone 2002). Allerdings gibt es Berichte, dass die TMS bei der Behandlung von Depressionen schwangerer Frauen angewendet wird und stellt somit die Schwangerschaft als Kontraindikation in Frage. So geht Klirova et al. davon aus, dass die rTMS bei der Behandlung von Depressionen während der Schwangerschaft eine Alternative zur EKT mit ähnlicher Wirksamkeit aber wesentlich weniger Nebenwirkungen darstellt (Klirova et al. 2008).

4.8 TMS und Neuronavigation

Der Begriff Neuronavigation beschreibt die computerunterstützte Übertragung von Bilddaten eines Patienten auf den Operationssitus zur interaktiven intraoperativen Orientierung (Moskopp und Wassmann 2005). Im Bereich der Computertechnologie erfolgte in den letzten Jahren eine rasche Weiterentwicklung. So wurden immer leistungsfähigere Rechner entwickelt, mit denen es möglich geworden ist, die großen

in der digitalen Bildverarbeitung anfallenden Datenmengen schnell zu verarbeiten und darzustellen. Dadurch wurde es möglich die TMS und die Neuronavigation miteinander zu kombinieren. Darüber hinaus konnte durch die Entwicklungen in der Informationsverarbeitung die Voraussetzungen für eine computerassistierte Operationsplanung und Simulation mit dreidimensionaler Darstellung geschaffen werden. Dabei ist es möglich dem Operateur die aktuelle Position im Operationssitus auf dem dreidimensional rekonstruierten Bilddatensatz des Patienten darzustellen. In den letzten Jahren führte der große Zuspruch für diese Technik zur Entwicklung verschiedener Navigationssysteme. Zu unterscheiden sind dabei Systeme mit mechanisch positionsfühlenden Gelenkarmen sowie elektromagnetische, ultraschallbasierte und infrarotbasierte Navigationssysteme, wobei letztere am häufigsten zu finden sind. Die elektromagnetischen Systeme sind aufgrund von Verzerrungen elektromagnetischer Felder in Gegenwart von Metall, rotierenden Instrumenten und Stromkreisen für den operativen Einsatz und der Anwendung bei der TMS ungeeignet. Im Folgenden wird auf die am häufigsten verwendete direkt infrarotbasierte Technik näher eingegangen. Diese Technik nutzt ein aus Infrarotkameras bestehendes Sensor-System, welches Signale von Leuchtdioden empfängt und diese einer Workstation mit Bildverarbeitungs- und Darstellungssoftware mitteilt. Dabei sind die LEDs am Navigationsinstrument und am Patienten befestigt und senden permanent Impulse aus. Mit Hilfe dieser vom Sensorsystem empfangenen Messdaten kann deren exakte Position im dreidimensionalen Raum errechnet und auf einem Bildschirm dargestellt werden. Auch die Position und Ausrichtung des Navigationsinstrumentes kann genau damit ermittelt werden. Der Untersucher oder Operateur kann dadurch fortlaufend Informationen über seine Position abrufen. Im klinischen Alltag werden dem Patienten, wie in Abb.4.4 zu sehen, vor der CT- oder MRT-Untersuchung Klebmarker am Kopf befestigt, welche auf den Bildern sichtbar sind. Diese werden auch als Fiducial Marker bezeichnet und dienen der einfacheren Registrierung (Moskopp und Wassmann 2005). Anschließend wird der Patient auf dem Untersuchungstisch gelagert und mit Hilfe der Klebmarker die Position des Kopfes im Raum registriert. Bei der folgenden Untersuchung mittels TMS kann, beruhend auf dem gleichen System die Position des Schädels und der Magnetspule ermittelt und in Einklang gebracht werden. Somit kann der Ort der Stimulation genau lokalisiert und auf dem Bildschirm angezeigt werden. Auch im Operationssaal kann die Position des

Patienten reproduziert werden. Hier können nach der Lagerung auf dem OP-Tisch und dem Einspannen des Kopfes in die Mayfield-Klemme die Marker mit Hilfe des Navigationsinstrumentes eingelesen und somit die Koordinatensysteme von Bilddaten und Patientenkopf abgeglichen werden.

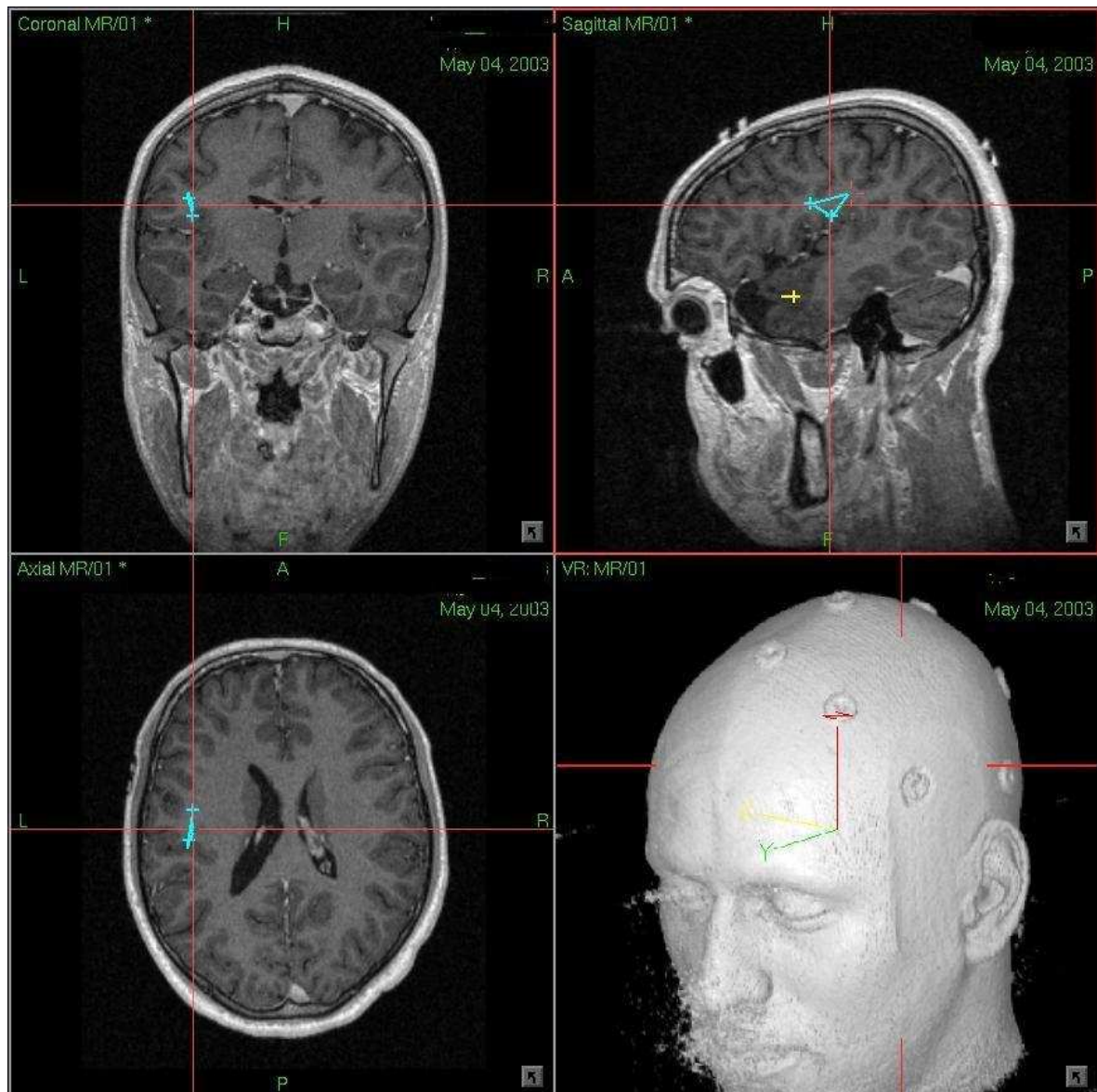


Abb.4.4 Navigationsscan mit sichtbaren Klebmarkern am Kopf des Patienten

Durch die am Navigationsinstrument sowie am Operationsinstrumentarium befestigten LEDs kann in den verschiedenen Ansichten und Schnittebenen der CT- und MRT-Bilddaten deren Position kontinuierlich und in Echtzeit visualisiert werden. In modernen Systemen bilden Mikroskop und neurochirurgisches Navigationssystem eine Einheit. Dem Neurochirurgen können dabei vorher in die Bilddaten eingezeichnete Konturlinien in die Optik des Operationsmikroskops eingeblendet

werden, womit der ablenkende Blick zum Monitor entfällt. Neben der direkt infrarotbasierten Technik kommen auch indirekte Systeme zum Einsatz. Dabei ist die Infrarotlichtquelle zusammen mit Infrarotkameras an der Wand befestigt. Am Instrumentarium sind anstelle von LEDs mit einer reflektierenden Oberfläche versehene Metallkugeln angebracht. Die operative Behandlung unserer Patienten erfolgte unter Anwendung der indirekten Neuronavigation.

5 Ziele der Arbeit

Die Lokalisierung von funktionellen Arealen im Gehirn ist für die Vorbereitung einer Gehirnoperation unerlässlich geworden. Hierdurch soll versucht werden eine geringe perioperative Morbidität zu erreichen. Seit einigen Jahren wird hierfür auch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) genutzt.

Das Ziel dieser Arbeit war die Darstellung von Nutzen und Wertigkeit der TMS zum präoperativen Brainmapping bei Patienten mit Hirntumoren in der Nähe eloquenter Hirnregionen. Mit Hilfe der Krankenakten der Patienten, die auf Grund eines Hirntumor in der Zeit vom 08.05.2000 bis 01.09.2005 operiert werden mussten und bei denen deswegen präoperativ ein Brainmapping mittels TMS durchgeführt wurde, erfolgte eine retrospektive Betrachtung. Dabei sollte analysiert werden, wie viele postoperative motorische Störungen trotz der präoperativen Untersuchung des Motorkortex mittels Einzelpuls-TMS auftraten. Ein weiteres Ziel war die Registrierung postoperativer Sprachstörungen trotz präoperativ durchgeführter Untersuchung des Sprachkortex mittels repetitiver TMS. Da der damals verwendete Navigationscomputer sowie Speichermedien mit Navigationsscans einiger Patienten unserer Studie noch vorhanden waren, sollte der Abstand zwischen Tumor und der ermittelten Lage des motorischen bzw. sprachlichen Hirnareals dieser Patienten ausgemessen werden. Dadurch sollte die Frage geklärt werden, welchen Einfluss der Abstand zwischen Tumor und der lokalisierten Hirnregion auf das neurologische Outcome hat und Rückschluss auf die Genauigkeit der präoperativen TMS gezogen werden.

Weil bekannt ist, dass Patienten die nach einem Schlaganfall an einer Parese der Hand leiden, bei der Anwendung der TMS gegenüber gesunden Personen eine Erhöhung der motorischen Reizschwelle zeigen, sollte die motorische Reizschwelle hinsichtlich der Bedeutung einer präoperativ bestehenden Parese betrachtet werden (Pennisi et al. 2002). In einigen Studien wurde außerdem über eine Veränderung der motorischen Reizschwelle durch die Einnahme von Antikonvulsiva berichtet (Reutens et al. 1993, Hufnagel et al. 1990). Da einige Patienten auf Grund einer symptomatischen Epilepsie mit antikonvulsiven Medikamenten behandelt wurden, sollte der Einfluss dieser Medikamente auf die motorische Reizschwelle analysiert werden.

6 Methodik

6.1 Angaben über Patienten

Insgesamt wurden die Daten von 83 Patienten mit Hirntumoren verschiedener Dignität und Malignität siehe Tabelle 6.1, die vom 08.05.2000 bis 01.09.2005 mittels TMS (STN/Magstim) im Vorfeld der anstehenden Hirnoperation untersucht wurden, ausgewertet.

Tumorhistologie:	Anzahl (n=83)	Prozent
Gliome WHO Grad 1 und 2	17	20,2%
Gliome WHO Grad 3 und 4	34	40,5%
Meningeome	5	6,0%
Metastasen	15	17,9%
Andere	12	14,3%

Tab.6.1 Tumorart und deren Häufigkeit

Bei den Patienten handelte es sich um 50 Männer und 33 Frauen im Alter zwischen 11 und 79 Jahren. Die Verteilung nach Geschlecht und Altersgruppen sind in Abb.6.1 und Abb.6.2 dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt betrug 46,6 Jahre und der Median des Alters ergab sich zu 47 Jahren. Das durchschnittliche Alter der 33 Frauen betrug 45 Jahre und das der 51 Männer 48 Jahre.

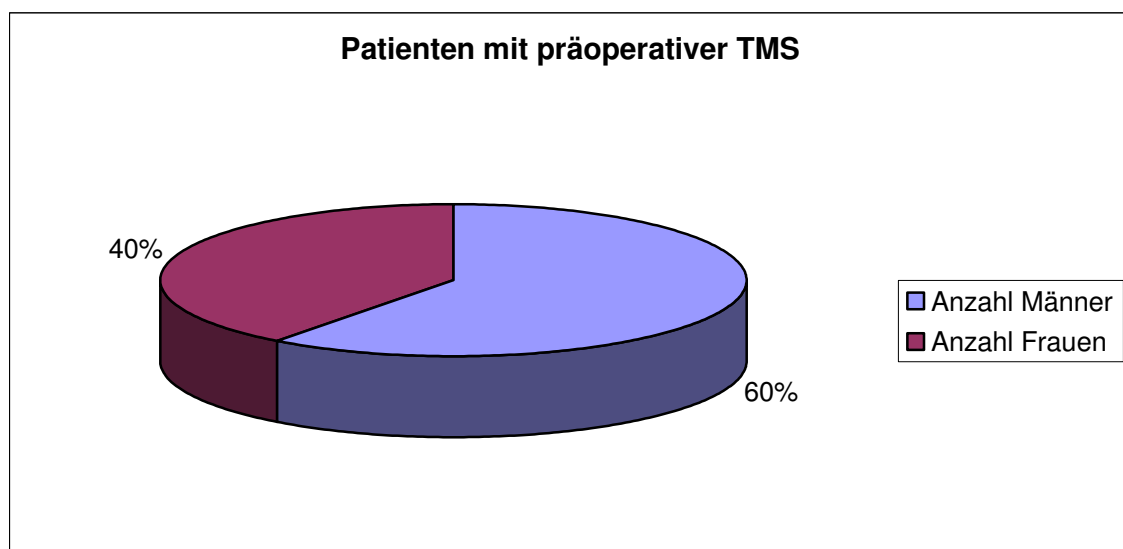


Abb.6.1 Verteilung der Patienten nach Geschlecht

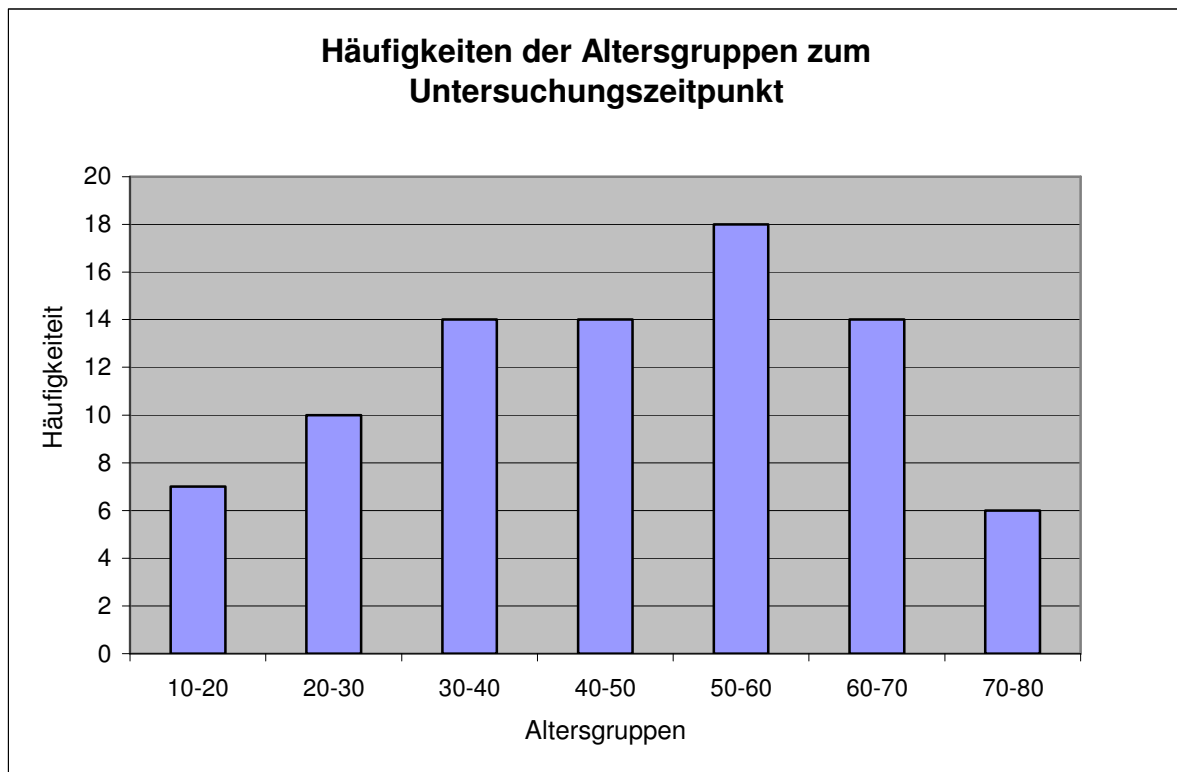


Abb.6.2 Häufigkeit der Altersgruppen zum Untersuchungszeitpunkt

Die Daten über Untersuchung mittels TMS, Operation und postoperativen Verlauf wurden mit Hilfe der archivierten Akten der Neurochirurgie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena ausgewertet. Dabei konnte festgestellt werden, dass 70mal der Motorkortex untersucht und lokalisiert wurde. Außerdem wurde bei 54 Patienten die motorische Reizschwelle mit Hilfe von Elektroden an der kontralateralen Hand registriert. Die Messungen erfolgten während der Untersuchung des Motorkortex. Durch die Verwendung gespeicherter MRT-Datensätze konnte 30mal der Abstand zwischen Tumor und ermittelter motorischer Region in dieser Arbeit ausgemessen werden. Der Sprachkortex wurde bei 46 Patienten, von denen 34 Patienten den Hirntumor und das Sprachareal auf der gleichen Seite hatten, untersucht. Auch hier konnte in 15 Fällen der Abstand zwischen Tumor und Sprachregion anhand gespeicherter MRT-Daten ermittelt werden.

6.2 Untersuchungsmaterialien

In den Akten des Archivs der Neurochirurgie sind die Daten, die die dortigen Ärzte in den Untersuchungen erhoben haben, festgehalten und konnten für diese Arbeit genutzt werden. Zu den persönlichen Daten gehörten Name, Alter und Geschlecht. Andere wichtige Daten waren die histologische Diagnose, die Lokalisation des Tumors, der neurologische Aufnahmebefund, d.h. Nachweis, ob die Patienten bereits Paresen oder Kraftminderungen bzw. Sprachstörungen bei der Aufnahme in die Klinik aufwiesen, das Operationsdatum, der operative Zugang, die Vollständigkeit des operativen Eingriffs sowie der neurologische Entlassungsbefund. Auch die eingenommenen Medikamente wurden registriert. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf antiepileptische Medikamente in Bezug auf einen möglichen Einfluss auf die motorische Reizschwelle der Patienten geworfen. Als antikonvulsive Medikamente kamen bei den Patienten unserer Studie Phenytoin, Carbamazepin und Valproat zum Einsatz. Weiterhin war wichtig, ob bei der Operation die ermittelten Parameter genutzt sowie die Grenzen respektiert wurden und ob dabei Komplikationen auftraten. Ein weiteres Augenmerk lag auf dem postoperativen Verlauf und damit, ob die Patienten nach der Operation Veränderungen in Motorik oder Sprache zeigten. Nach dem stationären Aufenthalt der Patienten wurden diese in kurzen Abständen zu Nachuntersuchungen in die neurochirurgische Ambulanz einbestellt. So konnte der Krankheitsverlauf nicht nur während des stationären Aufenthaltes sondern auch nachstationär nachvollzogen werden. Die mit Hilfe der TMS ermittelten Koordinaten über die Lokalisierung von Motor- und Sprachkortex wurden im neurophysiologischen Labor dokumentiert und aufbewahrt. Hier stand auch der Navigationscomputer des von ZEISS entwickelten und damals verwendeten Navigationsgerätes Surgical Tool Navigator (STN) zur Verfügung, um die vorhandenen Koordinaten mit den teilweise noch vorhandenen MRT-Planungsscans abzugleichen und die Abstände zwischen Tumor und der durch Magnetstimulation ermittelten Hirnregion, wie in Abbildung 6.3 zu sehen, auszumessen. Hierfür wurde der geringste Abstand zwischen Tumor und der motorischer Region bzw. Sprachregion dreimalig ausgemessen und anschließend der Mittelwert gebildet.

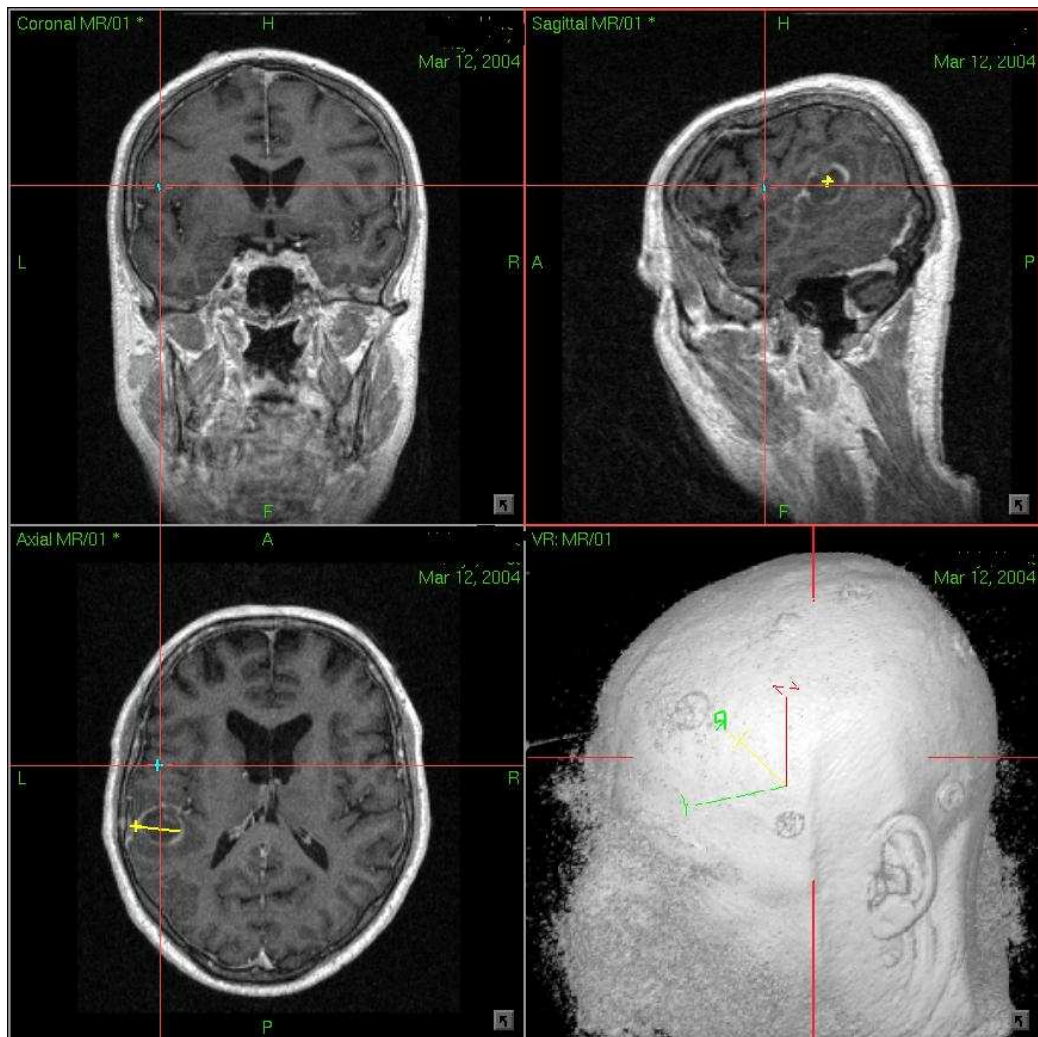


Abb.6.3 Planungsscan mit gelb markiertem Tumor und blau markierter Sprachregion

6.3 Methoden

Als erstes wurde eine Liste der Hirntumorpatienten der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Jena, welche präoperativ mittels TMS untersucht wurden, erstellt. Der angegebene Zeitraum vom 08.05.2000 bis 01.09.2005 wurde gewählt, da in dieser Zeit nur mit ein und demselben Untersuchungs- und Navigationsgerät (Magstim/STN) gearbeitet wurde und Fehler durch Unterschiede in Technik und Stimulationseigenschaften dadurch vermieden werden sollten. Danach wurden die Akten der aufgelisteten Patienten auf Vollständigkeit untersucht und die für diese Arbeit wichtigen Daten herausgearbeitet. Darunter zählten Diagnose, Medikamenteneinnahme, prä- und postoperativ bestehende Parese oder Sprachstörung, Klinik der Patienten vor und nach der Operation, durchgeführte Operation sowie der stationäre Verlauf. Der nachstationäre Verlauf konnte anhand

der Ambulanzakten nachvollzogen werden. Da sich bei den Patienten fast immer ein Aufenthalt in einer Reha-Klinik anschloss, konnten auch diese Briefe mit in die Auswertung einbezogen werden. Außerdem wurden aus den im neurophysiologischen Labor gelagerten Akten der Neurochirurgie die Koordinaten von Motor- bzw. Sprachkortex der Patienten herausgearbeitet. Das Untersuchungs- und Navigationsgerät (Magstim/STN) wurde im November 2005 durch eine neuere Ausführung ersetzt. Der noch vorhandene Navigationscomputer konnte erst nach erneutem Aufbau durch Mitarbeiter der EDV-Abteilung für das Ausmessen der Abstände genutzt werden. Die Koordinaten konnten in die im Navigationssystem gespeicherten MRT-Planungsscans eingetragen und anschließend die Abstände zwischen der Tumorregion und dem Motor- bzw. Sprachkortex, wie in Abb.6.4 und 6.5 zu sehen, ausgemessen werden.

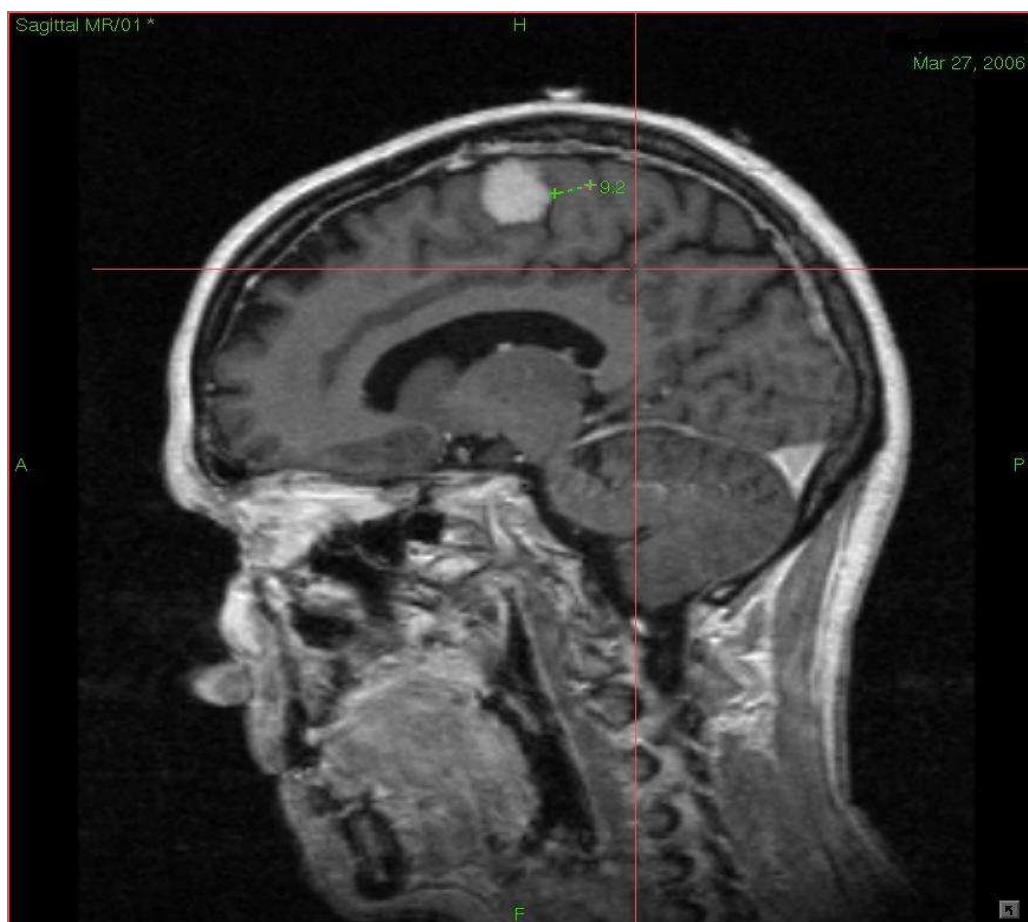


Abb.6.4 Planungsscan mit Tumor nahe dem lokalisierten Motorkortex

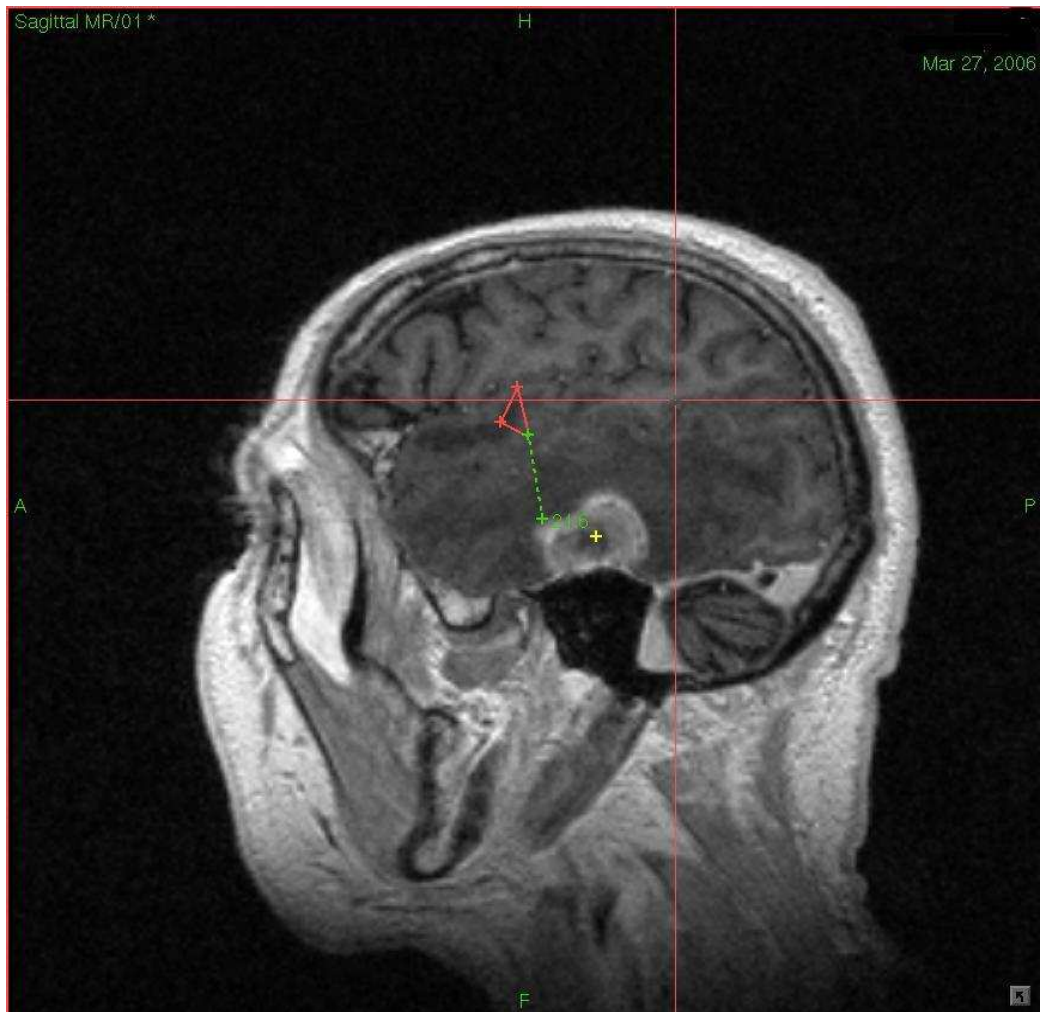


Abb.6.5 Planungsscan mit Tumor nahe des lokalisierten Sprachkortex

Der geringste Abstand zwischen der im MRT-Bild sichtbaren äußerlich abgrenzbaren Tumorregion und dem Punkt des Motor- oder Sprachkortex, der dem Tumor am nächsten lag, wurde dreimalig gemessen und nachfolgend der Mittelwert bestimmt und notiert. Die Auswertung erfolgte nach Konvertierung der Daten in eine Microsoft Excel Tabelle. Dafür wurde das Programm Microsoft Excel 2003 genutzt. Beobachtet wurde hier ob nach der operativen Tumorentfernung Störungen der Motorik d.h. Kraftminderungen oder Paresen bzw. Störungen der Sprache auftraten und ob diese reversibel oder irreversibel waren. Reversibel bedeutet in diesem Zusammenhang die Rückbildung der aufgetretenen postoperativen Störung innerhalb von vier Wochen. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da in unserer Studie beobachtet werden konnte, dass es nach mehr als vier Wochen nicht mehr zu einer Rückbildung der postoperativ neu oder verstärkt aufgetretenen motorischen oder sprachlichen Störungen kam.

In 55 Fällen konnte die motorische Reizschwelle der Handregion aus den Akten ermittelt werden. Dabei sollten die Auswirkungen einer vorbestehenden Parese bzw. einer antikonvulsiven Therapie auf die motorische Reizschwelle analysiert werden. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistik-Softwarepakets SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 16.0.1, Illinois, USA).

7 Ergebnisse

7.1 Untersuchung des Motorkortex

Die Auswertung der Akten ergab, dass der Motorkortex bei 70 Patienten präoperativ durch die Untersuchung mit der transkraniellen Magnetstimulation lokalisiert und dessen Koordinaten für die Planung der Operation genutzt werden konnten. Dabei handelte es sich um 41 Männer und 29 Frauen (siehe Abb.7.1).

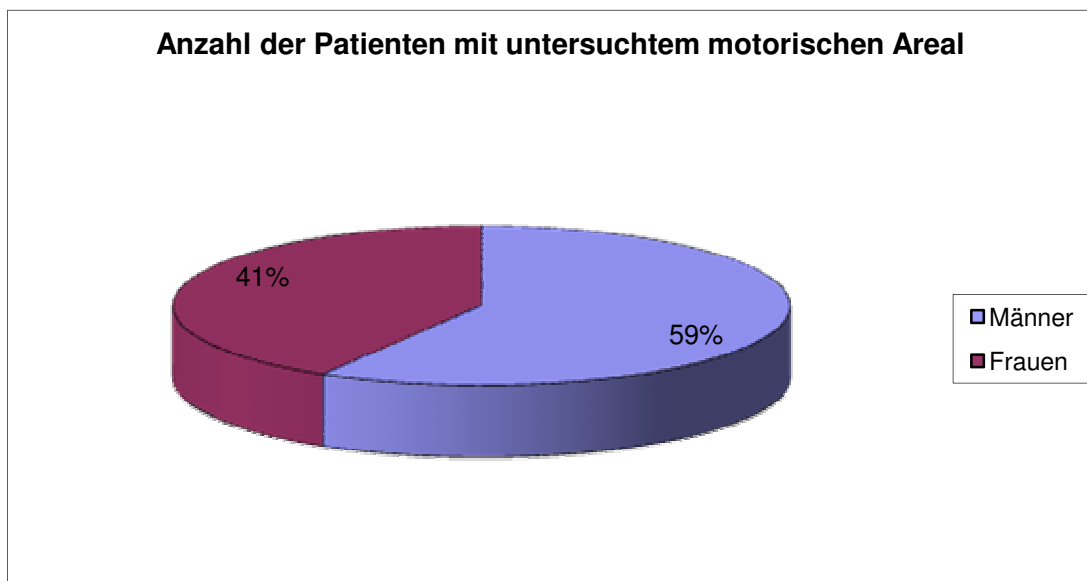


Abb.7.1 Verteilung der Patienten nach Geschlecht

Wie in Tab.7.1 zu sehen, waren die Gliome WHO Grad 3 und 4 mit 39 % fast doppelt so häufig vertreten wie die Metastasen mit 20 % und die Gliome WHO Grad 1 und 2 mit 21 %. Auf Meningeome entfielen 4 % der in der Nähe der vermuteten motorischen Region diagnostizierten Tumoren. Tumoren anderer histologischer Diagnosen waren mit einer Häufigkeit von 14 % vertreten.

Tumorhistologie:	Anzahl (n=70)	Prozent
Gliome WHO Grad 1 und 2	15	21 %
Gliome WHO Grad 3 und 4	28	39 %
Meningeome	3	4 %
Metastasen	14	20 %
Andere	10	14 %

Tab.7.1 Tumorhistologie

Die Tumoren befanden sich, wie in Tab.7.2 und Abb.7.2 ersichtlich, am häufigsten präzentral links.

	links	rechts
präzentral	23	10
zentral	9	4
postzentral	19	5

Tab.7.2 Tumorlokalisation

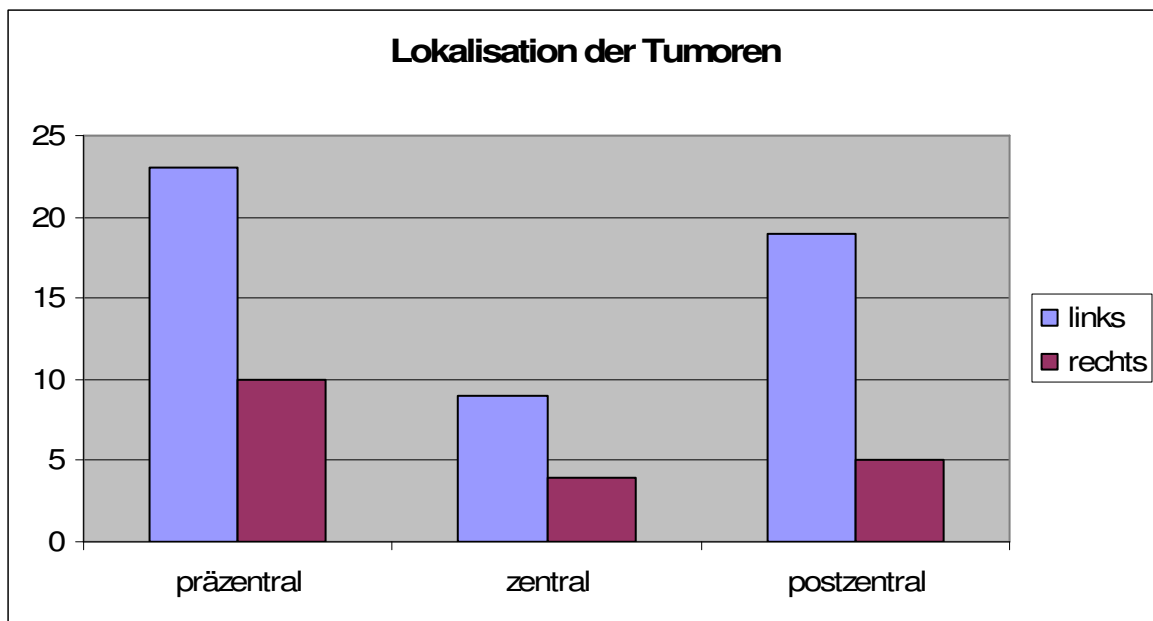


Abb.7.2 Tumorlokalisation in der Nähe des Motorkortex

In Tab.7.3 und Abb.7.3 ist zu sehen, dass trotz vorheriger Lokalisierung des Motorkortex unmittelbar nach dem operativen Eingriff bei 7 der 70 Patienten eine verstärkte präoperative oder neue Parese auftrat. Bei 3 Patienten (4,29 %) war diese reversibel, d.h. die Parese bildete sich spätestens 4 Wochen nach der Operation zurück. 4 Patienten (5,71 %) zeigten dagegen eine dauerhaft bestehende postoperative Parese.

Patienten gesamt	Patienten ohne motorische Verschlechterung	Patienten mit motorischer Verschlechterung	
		reversibel	irreversibel
70	63	3	4
100,00%	90,00%	4,29%	5,71%

Tab.7.3 Patienten mit postop. motorischer Verschlechterung nach präop. TMS

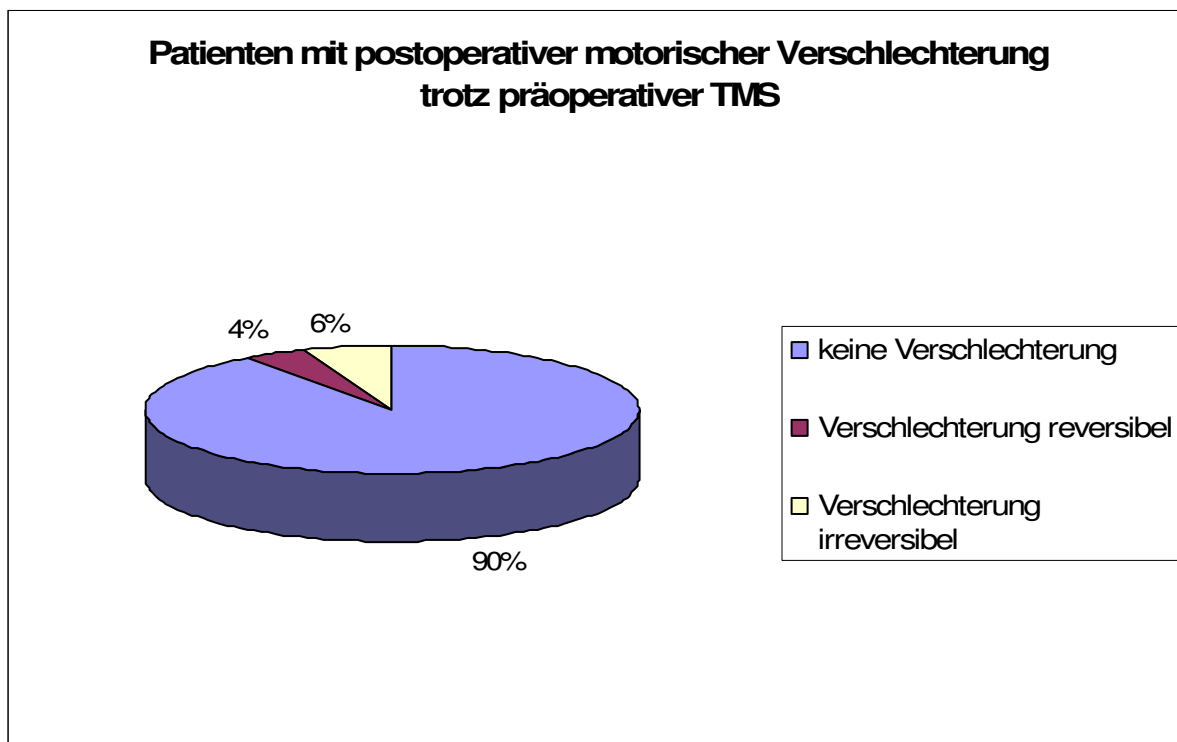


Abb.7.3 Pat. mit postoperativer motorischer Verschlechterung nach präoperativer TMS

Sowohl bei den 3 Patienten mit einer reversiblen als auch den 4 Patienten mit einer irreversiblen postoperativen motorischen Störungen bestand bei jeweils einem Patienten schon bei der Klinikaufnahme ein motorisches Defizit.

Insgesamt hatten 30 Patienten (42,86 %) schon bei der Aufnahme in die Klinik eine Parese, von denen sich, wie in Tab.7.4 und Abb.7.4 zu sehen, nach der Operation 16 (53,33 %) teilweise oder vollständig zurückbildeten, 12 (40,0 %) unverändert blieben und 2 (6,67 %) schlechter wurden, wovon bei einem Patienten (3,33 %) die Parese dauerhaft bestehen blieb.

Postop. Verlauf mit präoperativer Parese	besser	unverändert	reversible Verschlechterung	bleibende Verschlechterung
Patienten	16	12	1	1
	53,33%	40,00%	3,33%	3,33%

Tab.7.4 Postoperativer Verlauf der 30 Patienten mit präoperativer Parese

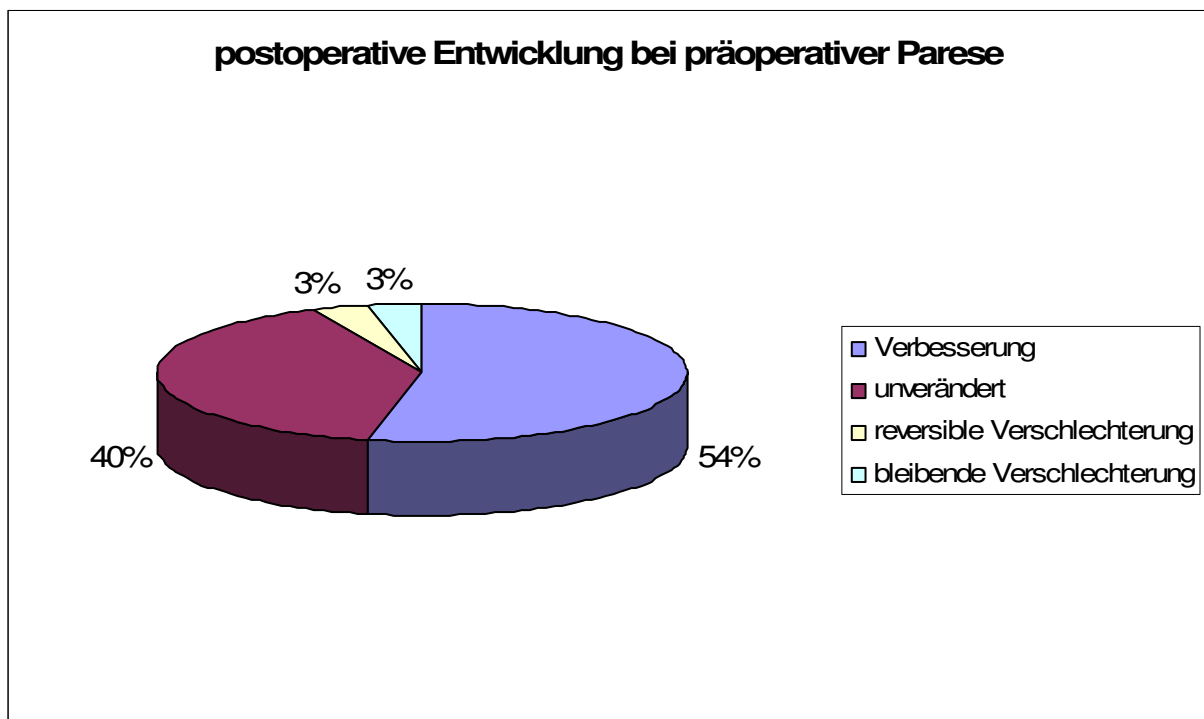


Abb.7.4 Entwicklung bei Patienten mit präoperativer Parese

Dagegen zeigten 40 Patienten bei der Aufnahme in die Klinik keine motorischen Ausfälle. Ohne eine postoperative Veränderung der präoperativen Neurologie blieben 35 (87,50 %) dieser Patienten, wohingegen 5 Patienten (12,50 %) eine Verschlechterung der Motorik nach der Operation zeigten, welche in 3 Fällen (7,50 %) dauerhaft vorhanden war (siehe Tab.7.5 und Abb. 7.5).

Postop. Verlauf ohne präoperative Parese	unverändert	reversible Verschlechterung	bleibende Verschlechterung
Patienten	35	2	3
	88%	5%	8%

Tab.7.5 40 Patienten ohne präoperative Parese und deren postoperativer Verlauf

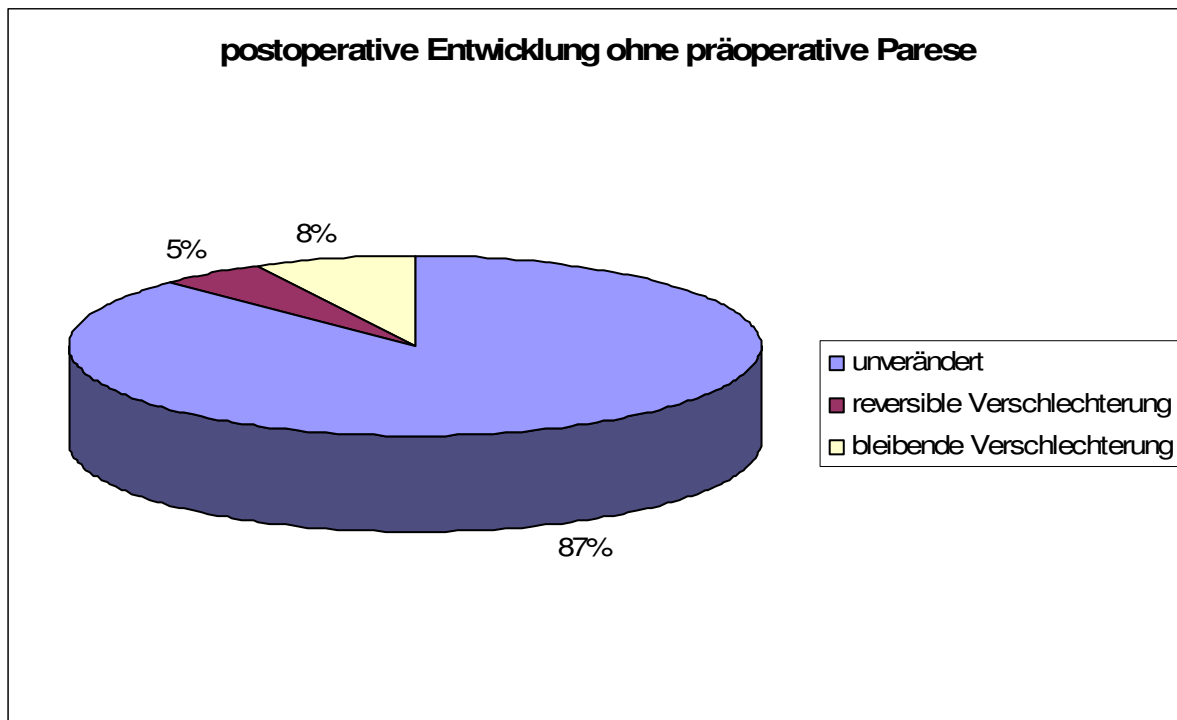


Abb.7.5 Entwicklung bei Patienten ohne präoperative Parese

30mal konnte mit Hilfe der Navigationssoftware der Abstand zwischen Tumor und lokalisertem Motorkortex ausgemessen werden. Bei 23 Patienten war der Abstand zwischen Tumor und ermittelter motorischer Region größer als 10 mm. Hier traten postoperativ keine motorischen Störungen auf, wie Tab.7.6 zeigt.

	Abstand zum Tumor >10mm ermittelt	keine Verschlechterung	Verschlechterung	
			reversibel	Irreversibel
Patienten	23	23	0	0

Tab.7.6 Zahl der Patienten mit Abstand größer als 10mm

Bei 7 Patienten war der Abstand kleiner als 10 mm, von diesen hatten 2 Patienten (28,58 %) eine postoperative Parese. Dauerhaft bestehen blieb, wie in Tab.7.7 und Abb.7.6 zu sehen, davon nur eine (14,29%).

	Abstand zum Tumor <10mm ermittelt	keine Verschlechterung	Verschlechterung	
			reversibel	Irreversibel
Patienten	7	5	1	1

Tab.7.7 Zahl der Patienten mit Abstand kleiner als 10mm

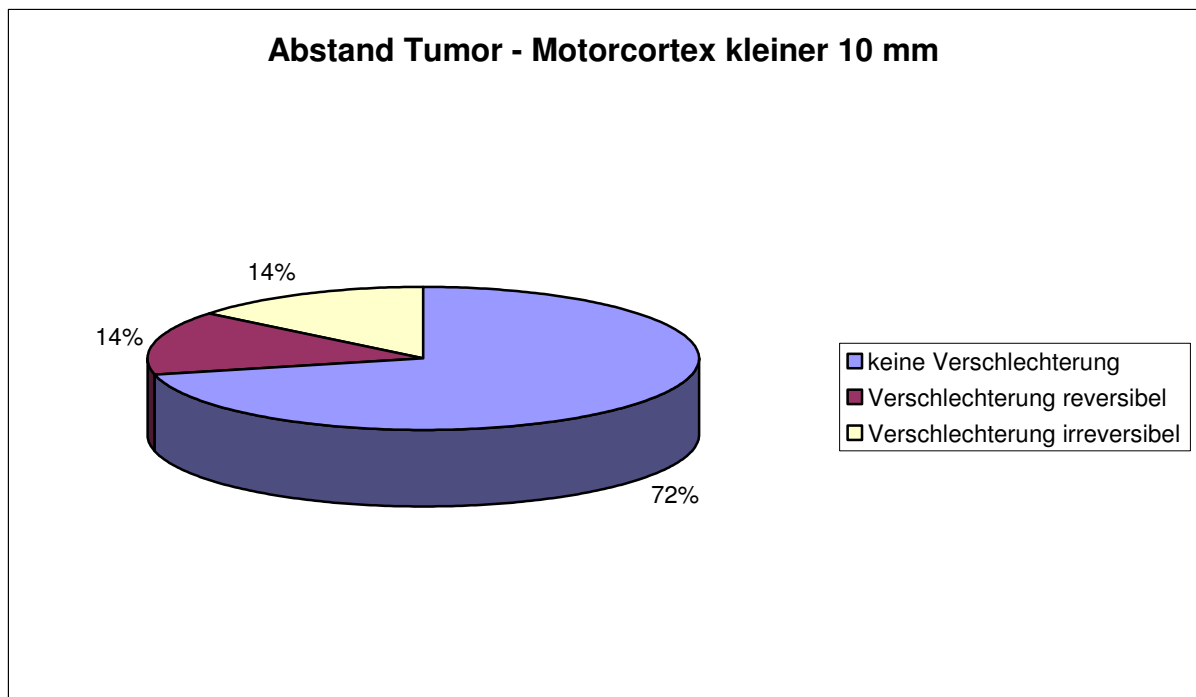


Abb.7.6 Pat. mit postop. Verschlechterung bei Abstand zw. Tumor und Motorkortex < 10mm

7.2 Untersuchung der motorischen Reizschwelle

In 55 Fällen wurde die motorische Reizschwelle der Handregion ermittelt. Diese wird in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben. Die Tab.7.8 und Tab.7.9 zeigen die unterschiedlichen Mittelwerte der motorischen Reizschwelle der Patienten, die zur Zeit der Untersuchung eine motorische Parese aufwiesen bzw. antikonvulsive Medikamente einnahmen oder nicht.

	Mittelwert Reizschwelle
Vorbestehende Parese (n=22)	48 % (SD=9,2%)
Keine vorbestehende Parese (n=33)	47 % (SD=13,7%)

Tab.7.8 MW der Reizschwelle bei Patienten mit und ohne Parese ohne Signifikanz

	Mittelwert Reizschwelle
antikonvulsive Therapie (n=23)	52 % (SD=12,6%)
Keine antikonvulsive Therapie (n=32)	44 % (SD=10,6%)

Tab.7.9 MW der Reizschwelle bei Patienten mit und ohne Antikonvulsiva ($p = 0,004$)

Hier konnte festgestellt werden, dass der Mittelwert der motorischen Reizschwelle bei den 22 Patienten mit präoperativ bestehender Parese ca. 1 % über dem Mittelwert der motorischen Reizschwelle der 33 Patienten ohne präoperativ vorhandener Parese lag.

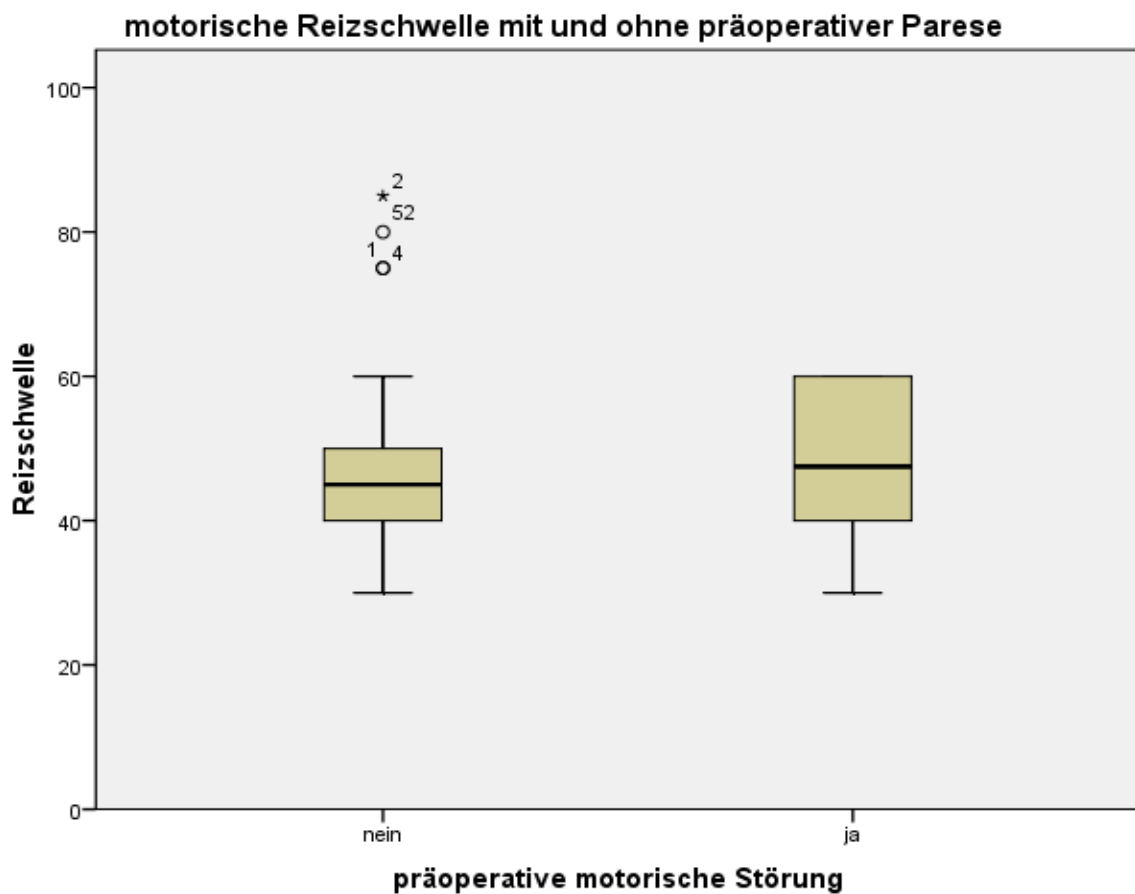


Abb.7.7 Werte der motorischen Reizschwelle der Pat. mit und ohne präoperativer Parese

Bei dem Vergleich aller Werte dieser Patienten mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test war bei $p = 0,446$ ($\alpha = 0,05$) kein signifikanter Unterschied der Verteilung festzustellen. Die Verteilung der Werte der motorischen Reizschwelle zeigt Abb.7.7. Der mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführte Vergleich der Werte der motorischen Reizschwelle der Patienten bezüglich der Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten ergab, dass sich diese bei der Einnahme signifikant von den Werten bei Nichteinnahme von Antikonvulsiva unterscheiden ($p = 0,004$; $\alpha = 0,05$). Dabei betrug der Unterschied der Mittelwerte der motorischen Reizschwelle etwa 8 %. Die Verteilung der Werte der motorischen Reizschwelle zeigt Abb.7.8.

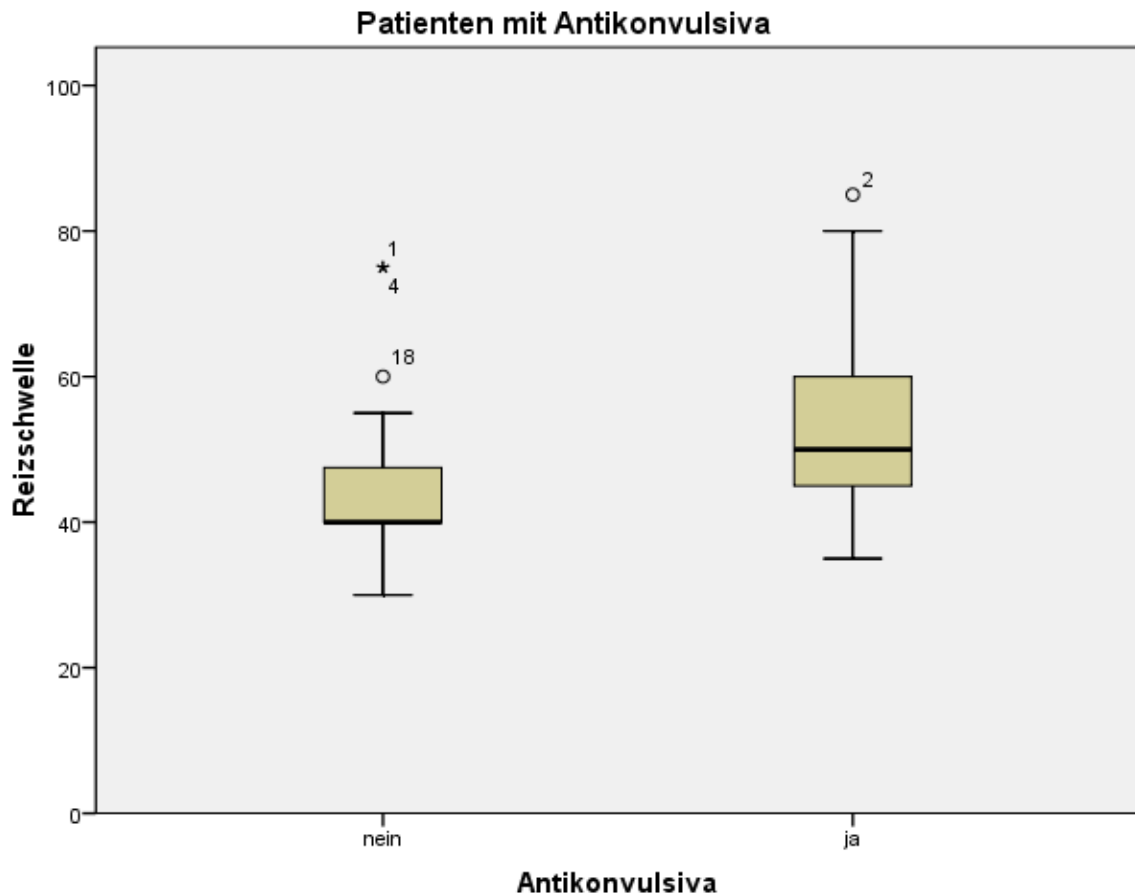


Abb.7.8 Werte der motorischen Reizschwelle der Patienten mit und ohne Antikonvulsiva

Da es Überschneidungen bezüglich des Vorhandenseins von präoperativen Paresen und der Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten gab, wurde dies nochmals genauer betrachtet. In Tab.7.10 sind die Mittelwerte der jeweiligen Reizschwellen aufgeführt und in Abb.7.9 als Boxplot dargestellt.

	keine Antikonvulsiva und keine Parese	nur Parese	nur antikonvulsive Therapie	Antikonvulsiva und Parese
N	20	12	13	10
MW Reizschwelle	44%	43%	51%	53%

Tab.7.10 Mittelwerte der Reizschwellen

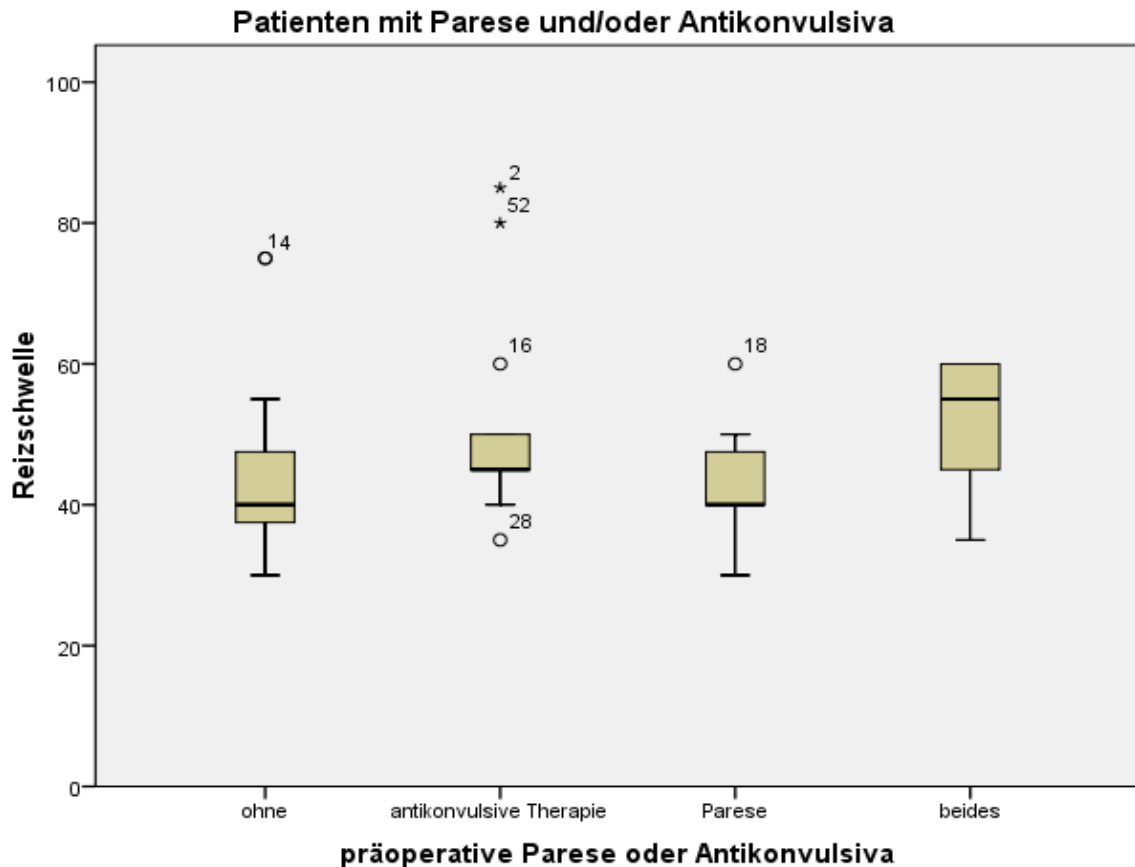


Abb.7.9 Werte der motorischen Reizschwelle

Dabei ist zu erkennen, dass sich die Werte der motorischen Reizschwelle der 12 Patienten mit und der 20 Patienten ohne präoperativer Parese, die keine Antikonvulsiva einnahmen, bei $p=0,870$ nicht signifikant unterscheiden. Die Werte der motorischen Reizschwelle der mit Antikonvulsiva behandelten 10 Patienten mit und der 13 Patienten ohne Parese zeigen dagegen mit $p=0,016$ einen signifikanten Unterschied. Der Unterschied der Mittelwerte der motorischen Reizschwelle dieser Patienten beträgt etwa 2%.

7.3 Untersuchung des Sprachkortex

Bei 46 Patienten mit Hirntumoren in der Nähe der vermuteten Sprachregion wurde im Vorfeld der Operation ein Brainmapping mittels rTMS durchgeführt. Bei 41 der 46 Patienten erfolgte dies gleichzeitig zur Untersuchung des Motorkortex. Die Untersuchung der vermuteten Sprachregion auf der Seite des Gehirns, auf der sich auch der Tumor befand, zeigte bei 10 Patienten keine Stimulationseffekte. Bei 9 dieser 10 Patienten erfolgte die Stimulierung im Bereich des linken und bei einem im

Bereich des rechten Frontalhirns. Wie Tab.7.10 und Abb.7.7 zeigen, hatten 2 von 46 Patienten den Tumor und das Sprachareal nicht auf ein und derselben Hirnhälfte. Dabei konnte die Sprache nach Stimulierung jeweils einmal links- und einmal rechtshemisphärisch gefunden werden.

	Tumor und Sprache gleichseitig	Tumor und Sprache nicht gleichseitig	Keine Stimulationseffekte
Patienten	34	2	10

Tab.7.10 Lokalisation der Sprache mit TMS

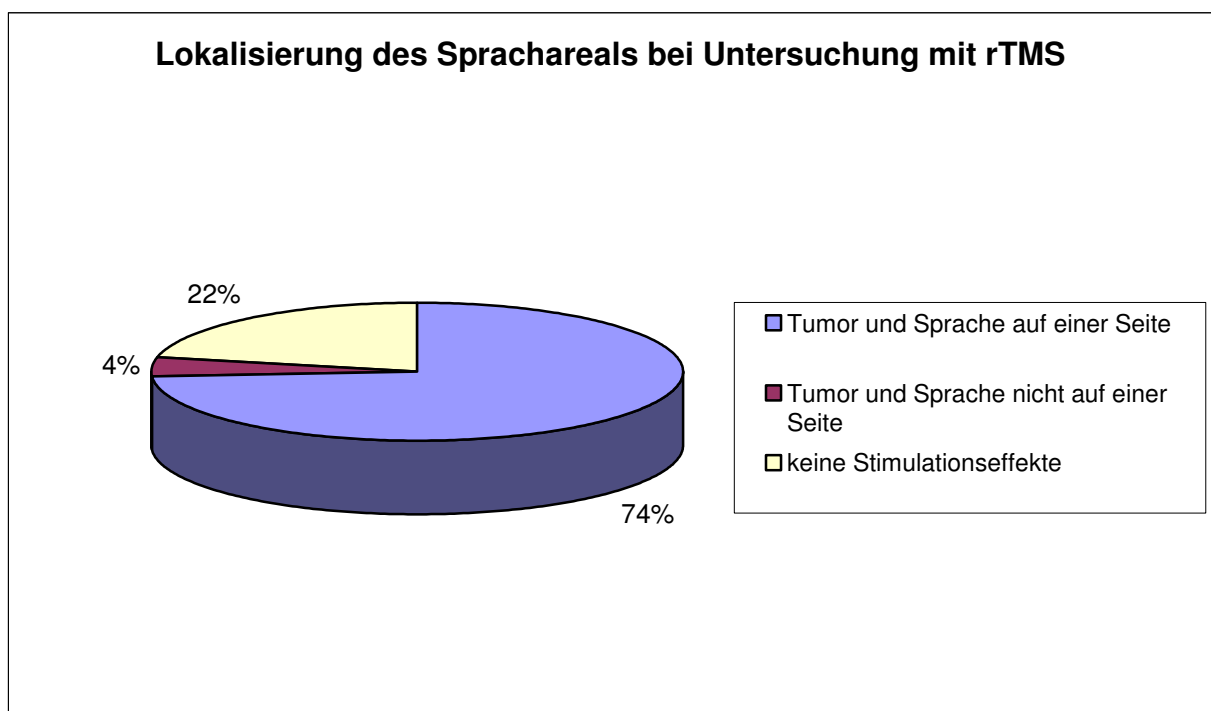


Abb.7.7 Lokalisierung der Sprache mit rTMS

Wie Tab.7.10 zeigt, hatten 34 Patienten Tumor und lokalisiertes Sprachareal auf der gleichen Hemisphäre. Dabei waren Tumor und lokalisiertes Sprachareal bei 33 Patienten in der linken und bei 1 Patienten in der rechten Hemisphäre. Die Lokalisation der Tumoren zeigt Abb.7.8.

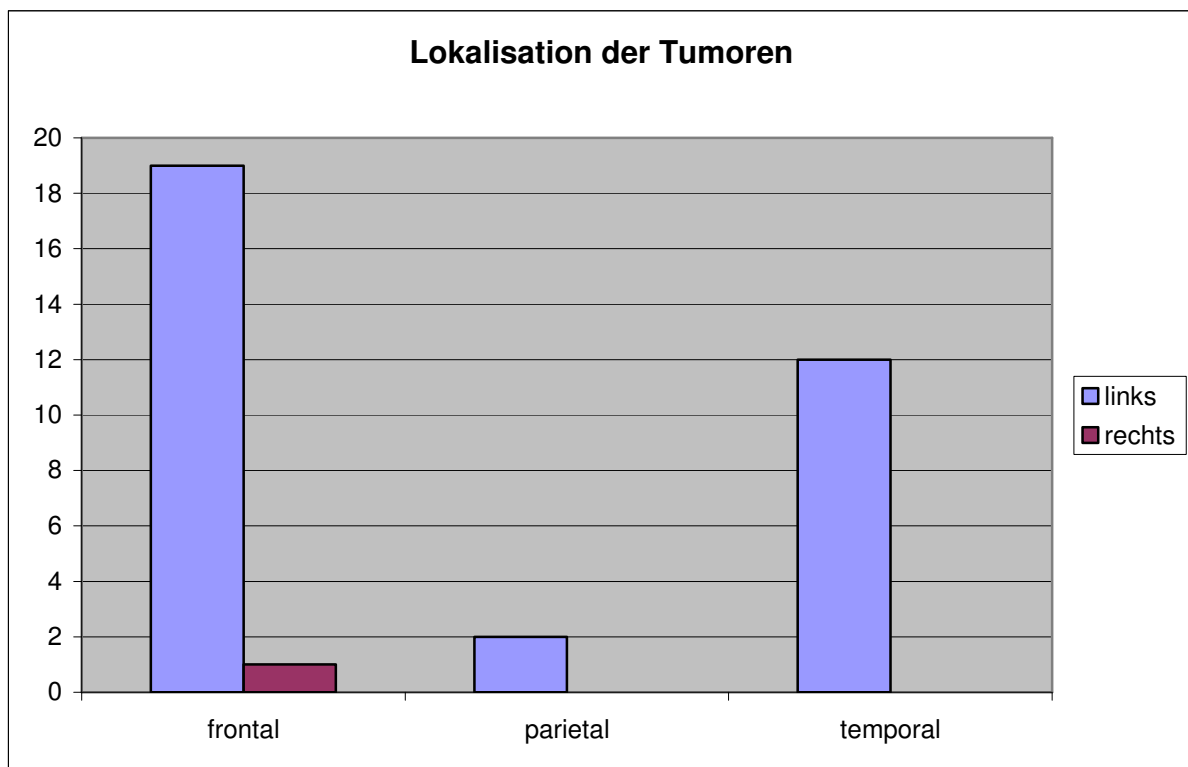


Abb.7.8 Lokalisation der Tumoren in Bezug zur Sprachregion der ipsilateralen Hemisphäre

Die häufigsten histologischen Diagnosen der Tumoren waren, wie Tab.7.11 zeigt, Gliome 3. und 4. Grades. Gliome 1. und 2. Grades und Metastasen folgten mit größerem Abstand.

Tumorhistologie:	Anzahl (n=34)	Prozent
Gliome 1/2°	9	26 %
Gliome 3/4°	13	38 %
Meningeome	1	3 %
Metastasen	7	21 %
Andere	4	12 %

Tab.7.11 histologische Tumordiagnosen

Die Geschlechterverteilung der Patienten mit Tumor und Sprachareal auf einer Hemisphäre (19 Männer und 15 Frauen) zeigt Abb.7.9.

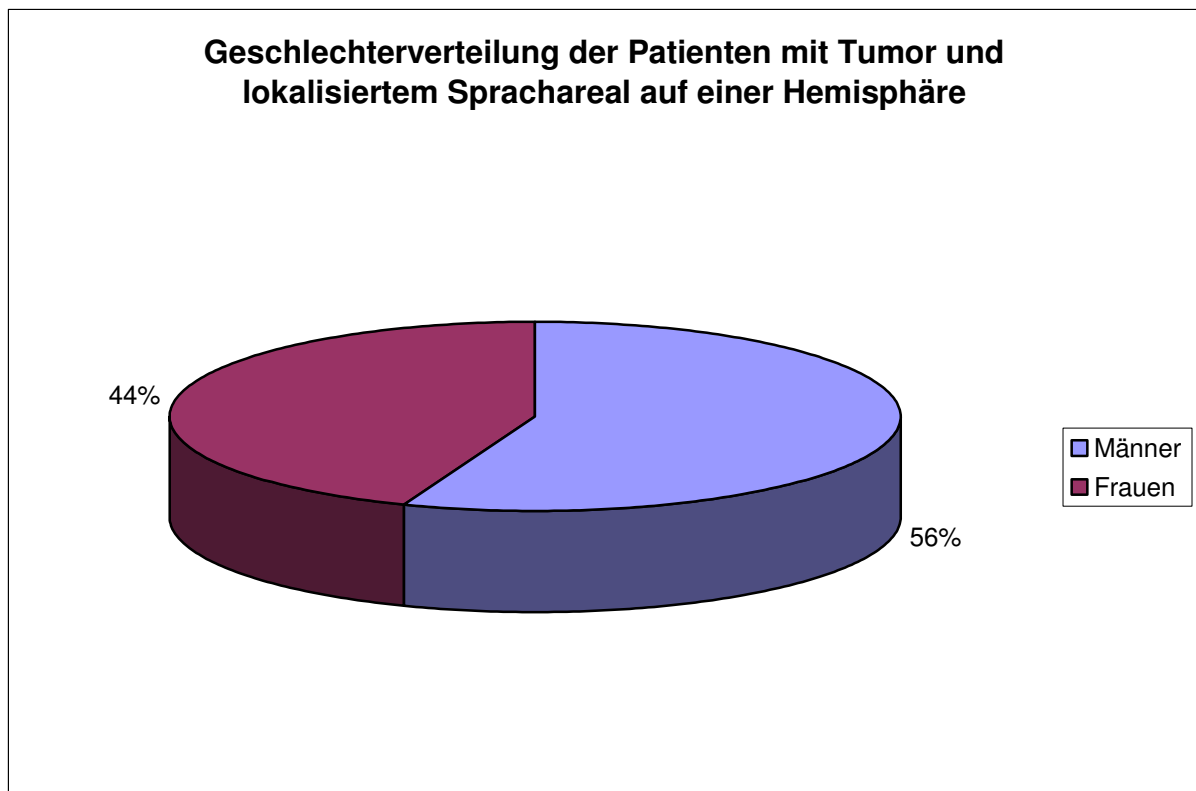


Abb.7.9 Verteilung der männlichen und weiblichen Patienten

Von den 34 Patienten mit Tumor und Sprachzentrum auf der ipsilateralen Hemisphäre hatten trotz der vorherigen Lokalisierung der Sprachregion mit Hilfe der TMS postoperativ 7 Patienten (20,59 %) Sprachstörungen. Von diesen 7 Patienten blieb bei 2 Patienten (5,88 %) eine dauerhafte Sprachstörung bestehen, während sie sich bei 5 Patienten (14,71 %) zurückbildete, was in Tab.7.12 und Abb.7.10 dargestellt ist.

postoperativer Zustand bei Tumor und Sprache ipsilateral	gesamt	keine Verschlechterung	Verschlechterung	
			reversibel	Irreversibel
Patienten	34	27	5	2
		79,41%	14,71%	5,88%

Tab.7.12 postoperativer Zustand der Sprache bei Pat. mit Tumor und Sprache ipsilateral

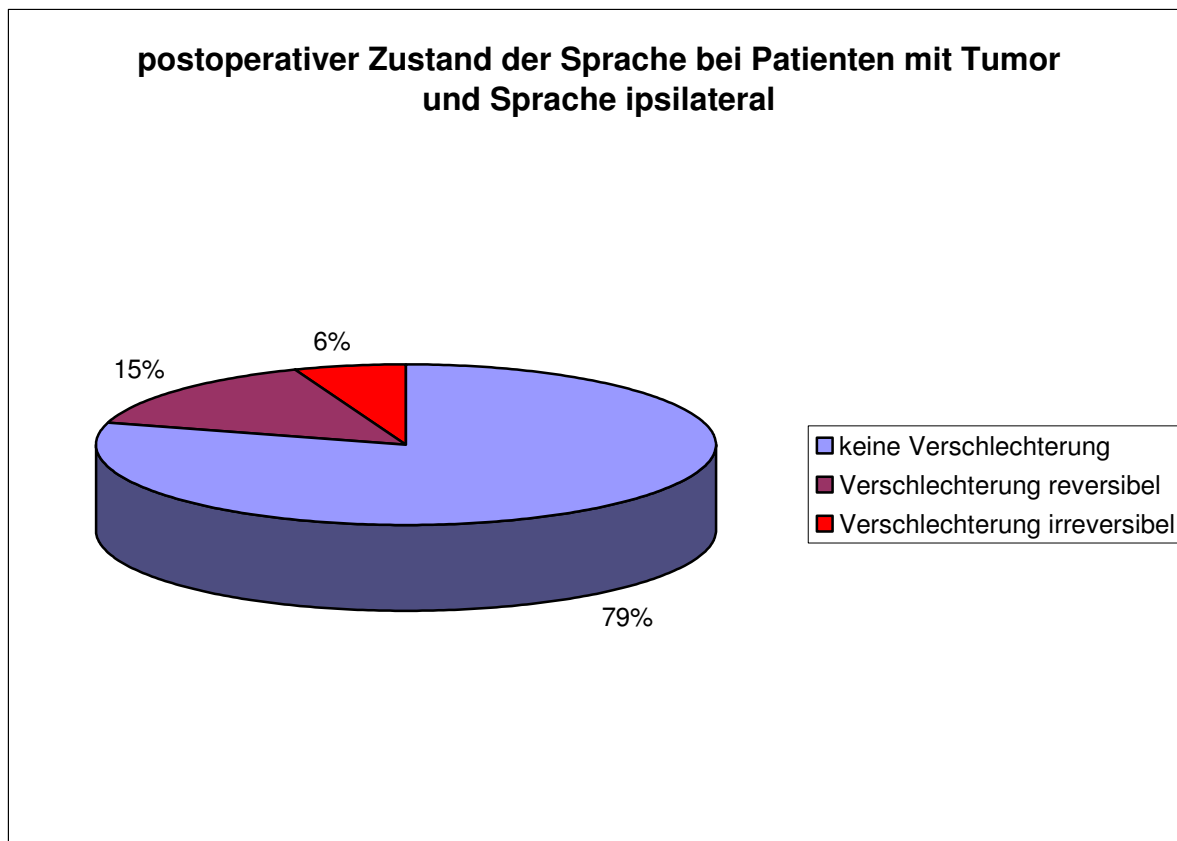


Abb.7.10 postoperativer Zustand der Sprache bei Pat. mit Tumor und Sprache ipsilateral

Vor der Operation hatten bereits 10 der 34 Patienten mit ipsilateral befindlichem Tumor und Sprache eine aphasische Störung (7x Wortfindungsstörung, 3x intermittierende Aphasie). Postoperativ besserte sich diese bei 7 der 10 Patienten (70 %) und blieb bei 3 der 10 Patienten (30 %) gleich. Eine Verschlechterung war nicht festzustellen, wie auch Tab.7.13, Tab.7.14 und Abb.7.11 veranschaulichen.

Postoperative Entwicklung der präoperativen Sprachstörung	gesamt	Verbesserung	Unverändert	Verschlechterung
Patienten	10	7	3	0
		70,0%	30,0%	0,0%

Tab.7.13 postoperative Entwicklung der präoperativen Sprachstörung

	Verbesserung	Unverändert	Verschlechterung
Wortfindungsstörungen	5	2	0
intermittierende Aphasie	2	1	0

Tab.7.14 Form der präoperativen Sprachstörung und deren postoperative Entwicklung

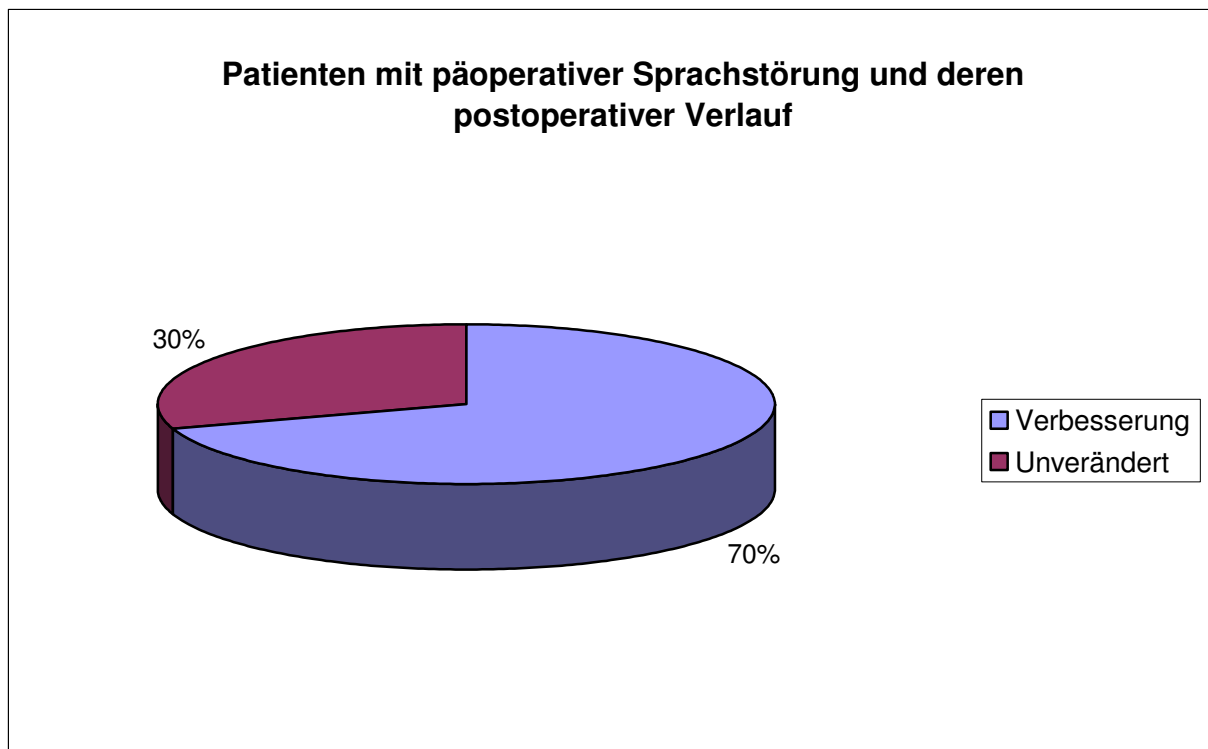


Abb.7.11 postoperative Entwicklung der präoperativen Sprachstörung

Bei 24 der 34 Patienten war präoperativ keine aphasische Störung festzustellen. In 17 Fällen (70,8 %) konnte auch nach der Operation keine Sprachstörung registriert werden. Eine postoperative Verschlechterung der Sprache zeigten 7 der 24 Patienten (29,2 %). Diese Sprachstörung war bei 5 der 24 Patienten (20,8%) innerhalb von 4 Wochen postoperativ reversibel. Bei 2 der 24 Patienten (8,3 %) konnte eine dauerhafte Sprachstörung festgestellt werden. Dies ist in Tab.7.15 und Abb.7.12 dargestellt.

Postoperative Entwicklung ohne präoperative Sprachstörung	gesamt	Unverändert	reversible Verschlechterung	bleibende Verschlechterung
Patienten	24	17	5	2
		70,83%	20,83%	8,33%

Tab.7.15 postoperative Entwicklung der Patienten ohne präoperative Sprachstörung

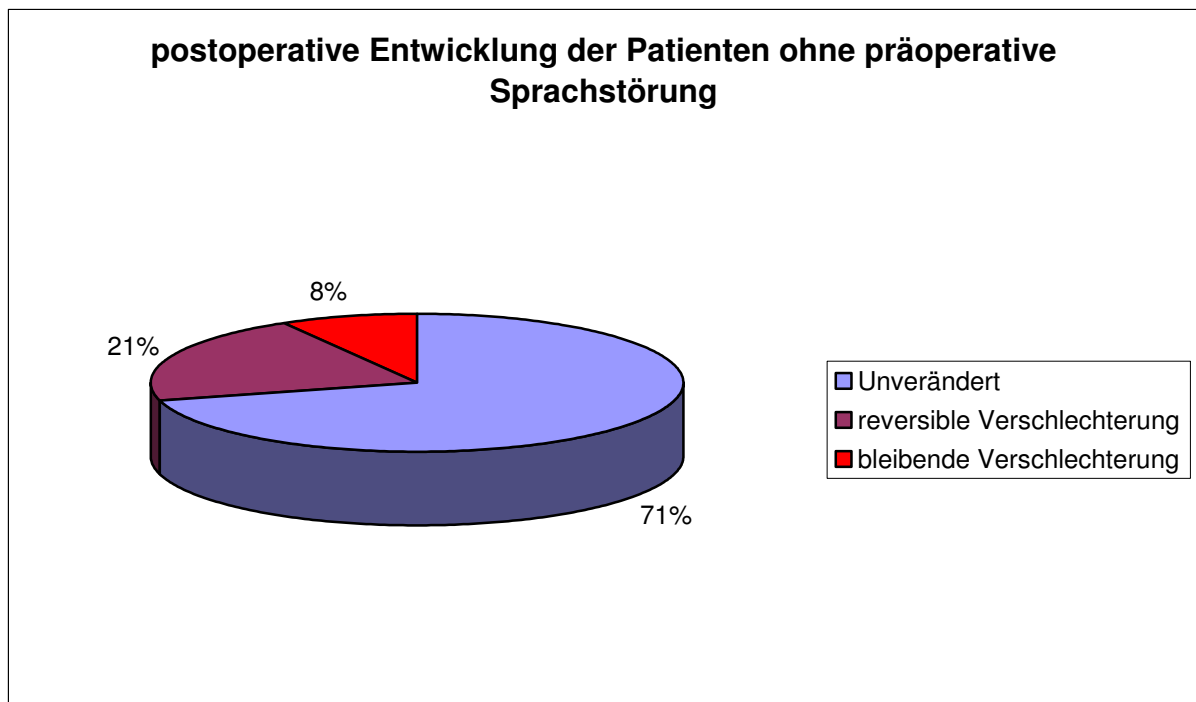


Abb.7.12 postoperativer Zustand der Sprache bei Pat. ohne präoperative Sprachstörung

Der Abstand zwischen Tumor und ipsilateral lokalisierter Sprachregion konnte bei 15 Patienten ausgemessen werden. Hier konnte bei 10 Patienten, deren Abstand größer als 10 mm war, keine Verschlechterung der Sprachfunktion festgestellt werden. Von 5 Patienten mit dem Abstand kleiner als 10mm trat bei 1 Patienten (20 %) eine vorübergehende Verschlechterung der Sprachfunktion auf. Eine dauerhafte Verschlechterung gab es auch hier nicht. In Tab.7.16 und Tab.7.17 wird dies dargestellt.

	Abstand Tumor und Sprache >10mm	keine Verschlechterung	Verschlechterung	
			reversibel	irreversibel
Patienten	10	10	0	0

Tab.7.16 postoperativer Status der Pat. mit >10mm zwischen Tumor und Sprachregion

	Abstand Tumor und Sprache <10mm	keine Verschlechterung	Verschlechterung	
			reversibel	irreversibel
Patienten	5	4	1	0

Tab.7.17 postoperativer Status der Pat.mit <10mm zwischen Tumor und Sprachregion

8 Diskussion

Das Ziel eines neurochirurgischen Eingriffes ist die möglichst vollständige Tumorexstirpation unter gleichzeitiger Schonung des umgebenden funktionellen Hirngewebes. Da der Tumor häufig schon funktionelle Hirnareale infiltriert hat, besteht die Gefahr einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes, verbunden mit neurologischen Ausfällen (Ojemann et al. 1996). Oft kommt es durch die raumfordernde bzw. destruktive Wirkung vieler Hirntumore zu einer veränderten Anatomie des umgebenden Gehirngewebes, so dass die Lokalisierung funktioneller Hirnareale erschwert wird. Für neurochirurgische Eingriffe ist es daher von großer Bedeutung, die anatomischen Verhältnisse zwischen Läsion und funktionellen Arealen präoperativ zu kennen, um postoperativen Defiziten vorzubeugen. Zur Lokalisierung eloquenter Hirnareale wird unter anderem auch die transkranielle Magnetstimulation (TMS) genutzt.

In der vorliegenden Arbeit sollen Nutzen und Wertigkeit der präoperativen Anwendung der TMS bei Hirntumor-Patienten analysiert werden. Der Zeitraum der Untersuchung vom 08.05.2000 bis 01.09.2005 wurde gewählt, da bei allen Untersuchungen mit ein und demselben Untersuchungsgerät gearbeitet wurde. Hierdurch sollten Fehler durch unterschiedliche Stimulationseigenschaften sowie durch technische Unterschiede vermieden werden.

8.1 Untersuchung des Motorkortex

8.1.1 postoperative Verschlechterung

Durch die präoperative Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation soll der Motorkortex lokalisiert, bei der Operationsplanung berücksichtigt und während des Eingriffes geschont werden. Von 70 präoperativ durch TMS untersuchten Patienten, die Tumoren in der Nähe des vermuteten motorischen Hirnareals hatten, trat nach der Operation in 2 Fällen eine verstärkte präoperativ bestehende und in 5 Fällen eine neue Parese auf. Von diesen bildete sich in 3 Fällen die Parese, darunter auch eine vorbestehende, innerhalb von 4 Wochen nach der Operation zurück. Da ein Hirnödem die typische Reaktionsform dieses Organs für Schädigungen aller Art ist, kommt als Ursache für diese reversible motorische Störung am ehesten ein perifokales Ödem, welches sich postoperativ zurückbildete, und dem damit verbundenen erhöhten Druck auf neuronale Strukturen in Betracht (Schirmer 2005).

Auch eine postoperative Regeneration von Hirngewebe ist eine mögliche Ursache für die Reversibilität (Ilmberger et al. 2008). Liepert et al. konnten in ihren Studien nachweisen, dass das Repräsentationsgebiet des paretischen Muskels nach Schlaganfall kleiner als des homologen gesunden Muskels ist und sich nach der physiotherapeutischen Intervention vergrößerte, wobei die Arealgrößenzunahme mit dem Grad der motorischen Verbesserung korreliert, weshalb man davon ausgehen kann, dass auch hier die physiotherapeutische Beübung einen positiven Beitrag zur Reversibilität leistet (Liepert et al. 2006, Liepert et al. 2000). Schmidt und Lang konnten feststellen, dass während der Regeneration nach zentralen Läsionen des Nervensystems embryonale Entwicklungsprogramme teilweise wieder durchlaufen werden (Schmidt und Lang 2007). In mehreren Studien wurde außerdem gezeigt, dass es in einigen Fällen zur Verlagerung des Arealschwerpunktes kam, wobei deren Richtung und Ausmaß mit der Funktionsverbesserung korrelierte (Liepert et al. 2006, Platz et al. 2005). Seitz et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass die Wiedererlangung der motorischen Funktion der Hand im Zusammenhang mit der Reorganisation im periläsionalen Bereich und in großen Schaltkreisen, die die kontralaterale Hemisphäre beinhalten, steht (Seitz et al. 2005). Caramia et al. gehen davon aus, dass es zu ipsilateraler Aktivierung von Strukturen bei kontralateraler Störung kommt. Dazu werden vorbestehende Strukturen aktiviert, die im normalen Gehirn unterdrückt oder unentdeckt sind (Caramia et al. 1998).

Die Bearbeitung der Akten hat ergeben, dass es bei 3-monatiger Betrachtung mehr als 4 Wochen nach der Operation nicht mehr zu einer Rückbildung einer Parese kam. In 4 Fällen bestand die Parese demnach dauerhaft. Bei diesen 4 Patienten handelte es sich um eine Frau, zwei Männer und einen 13jährigen Jungen. Die 64jährige Frau litt nach der Tumorexstirpation eines rechts zentral sitzenden Falxmeningeoms an einer neu aufgetretenen beinbetonten Hemiparese links. Nach der Exstirpation eines rechts präzentral gelegenen Astrozytom WHO-Grad 3 bei einem 42jährigen Mann trat eine linksseitige Hemiparese neu auf. Auch bei einem 73 Jahre alten Mann konnte nach der Entfernung eines links frontoparietal befindlichen Glioblastom WHO-Grad 4 eine neu aufgetretene beinbetonte Hemiparese rechts festgestellt werden. Der 13jährige Junge hatte bereits bei Aufnahme in die Klinik eine tumorbedingte Hemiparese auf der rechten Seite, die nach der Tumorexstirpation des histologisch gesicherten linksseitigen Astrozytom WHO-Grad 3 in ihrer Ausprägung verstärkt in Erscheinung trat. Bei allen 4 Patienten gab es weder

während noch nach der Operation Komplikationen, zu denen nach Grumme und Kolodziejczyk am häufigsten Nachblutungen, Wundinfektionen, Sepsis, Abszesse, Embolien, Einklemmungen, Hirninfarkte, Hydrozephalus, tiefe Beinvenenthrombosen und Pneumonien zählen (Grumme und Kolodziejczyk 1995). Auf Grund dieser Betrachtung ist bei diesen 4 Patienten am ehesten an Tumordestruktion oder Hirnsubstanzdefekt bzw. Durchtrennung von hirnversorgenden Blutgefäßen durch den operativen Eingriff trotz vorheriger Lokalisierung der motorischen Region mittels TMS zu denken (Moskopp und Wassmann 2005).

8.1.2 Patienten mit und ohne präoperativer Parese

Der präoperative Status spielt nach Grumme und Kolodziejczyk beim Auftreten postoperativer Komplikationen und für den neurologischen Abschlussbefund eine nicht unerhebliche Rolle (Grumme und Kolodziejczyk 1995). Die präoperativen neurologischen Ausfälle sind durch die direkte Tumorstörung auf die Hirnsubstanz durch Destruktion, Nachbarschaftsreaktionen, d.h. Druck des Tumors auf benachbarte Strukturen, zusätzliche raumfordernde Wirkung des Ödems und möglicherweise durch Tumoreinblutung sowie durch Kompression von Hirnnerven bedingt (Moskopp und Wassmann 2005). Da eine präoperative Parese die Anwendung der TMS zur Operationsplanung beeinflussen könnte, sollten die Patienten mit und ohne präoperativer Parese bezüglich des Auftretens von irreversiblen postoperativen motorischen Störungen betrachtet werden. 30 der 70 Patienten, deren Motorkortex präoperativ lokalisiert wurde, zeigten schon bei der Aufnahme in die Klinik eine motorische Parese. Bei einem dieser 30 Patienten (3,33 %) trat postoperativ eine dauerhafte Verschlechterung der Motorik auf. Es konnte außerdem festgestellt werden, dass von den 40 Patienten, die bei Klinikaufnahme keine neurologischen Symptome zeigten, postoperativ bei 3 Patienten (7,50 %) eine Parese neu auftrat und dauerhaft weiter bestand. Beim Vergleich der Patienten mit und ohne präoperativer Parese, unter Zuhilfenahme des Vierfelder-chi²-Test nach Pearson, konnte festgestellt werden, dass es bei $p=0,457$ keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von irreversiblen postoperativen motorischen Verschlechterungen gab. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die zur Operationsplanung genutzte TMS-gestützte Lokalisierung der motorischen Region, nicht durch eine präoperativ bestehende Parese beeinflusst wird und bei Patienten

mit und ohne präoperativ bestehender Parese mit gleichem Erfolg eingesetzt werden kann.

8.1.3 Abstand zwischen Tumor und lokalisierter motorischer Region

Nach erneutem Aufbau des Computers des Navigationssystems STN (Surgical Tool Navigator) konnte mit Hilfe der in 30 Fällen noch vorhandenen Navigationsscans der Abstand zwischen Tumor und lokalisiertem motorischen Areal ausgemessen werden. Um eine Hypothese über einen evtl. vorhandenen Zusammenhang zwischen dem Abstand des Tumors zur mit TMS bestimmten Lage des Motorkortex und der Entstehung einer postoperativen motorischen Störung erstellen zu können, wurden die von 30 der 70 Patienten noch gespeicherten MRT-Daten mit Hilfe der Navigationssoftware ausgewertet und der Abstand zwischen Tumor und Motorkortex ermittelt. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei 23 Patienten, deren Abstand zwischen Tumor und lokalisiertem Motorkortex größer als 10mm war, keine postoperative motorische Störung auftrat. Dagegen war bei 7 Patienten der Abstand kleiner als 10 mm, wobei es postoperativ zu einer irreversiblen (14,29 %) und einer reversiblen (14,29 %) motorischen Störung kam. Bei der Reversiblen, d.h. nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbaren Verschlechterung der Motorik im Sinne einer diskreten rechtsseitigen Hemiparese, reichte das links parieto-occipital sitzende Astrozytom WHO-Grad 3 direkt an die lokalisierte motorische Region heran und brach in das Ventrikelsystem ein. Aufgrund des postoperativ bestehenden erhöhten Hirndruckes und eines Hygrom erfolgte 1 Woche nach der ersten Operation eine Drainage-Operation wonach es zu der genannten Reversibilität der neurologischen Symptomatik kam. Eine fehlerhafte präoperative Lokalisierung des motorischen Areals mittels TMS ist hier als Ursache genauso undenkbar wie Verletzungen motorischer Strukturen während der Operation. Im Fall der irreversiblen motorischen Verschlechterung betrug der Abstand zwischen dem rechts frontoparietal sitzenden Falxmeningeom und der motorischen Region 9,2 mm. Hier kam es weder intra- noch postoperativ zu Komplikationen. Da es sich postoperativ um eine beinbetonte Hemiparese links handelte, kann man davon ausgehen, dass es bei der vollständigen Entfernung des Falxmeningeoms zur Verletzung der dafür zuständigen Hirnregion bzw. von die Hirnregion versorgenden Blutgefäßen kam.

Bei 5 der 7 Patienten, bei denen der Abstand zwischen Tumor und der lokalisierten motorischen Region weniger als 10 mm betrug, konnte nach der Operation kein

neurologisches Defizit festgestellt werden. In 2 von diesen 5 Fällen kam es sogar trotz des scheinbar direkten Sitzes des Tumors an der vorher bestimmten motorischen Region nicht zu postoperativen motorischen Ausfällen. Ein Grund dafür ist, dass die Tumoren im benachbarten Gyrus lokalisiert und Anteile des Motorkortex nicht infiltriert waren. Bei der Operation konnte entlang des dazwischen liegenden Sulcus präpariert und der Tumor ohne Verletzung der nur scheinbar nahe gelegenen motorischen Strukturen entfernt werden. Die Betrachtung dieser Verhältnisse lässt zu dem Schluss kommen, dass ein Abstand von mehr als 10 mm zwischen Tumor und der mittels TMS bestimmten motorischen Region nicht zu einem postoperativen motorischen Defizit und der Abstand kleiner 10 mm nur selten zu einer postoperativen motorischen Störung führt. Allerdings sind hierbei die anatomischen Nachbarschaftsverhältnisse von größerer Bedeutung als das Ausmaß des Abstandes. In einigen Einrichtungen wird zur präoperativen Vorbereitung die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) verwendet, bei der als natürliches Kontrastmittel im Blut vorhandenes Oxy- und Desoxyhämoglobin genutzt wird und aktivierte Hirnareale durch veränderte Durchblutungsverhältnisse sichtbar gemacht werden können (Moskopp und Wassmann 2005). Bei der Betrachtung der Studie von Krishnan et al. über den durch die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) ermittelten Abstand zwischen der Läsion und dem Motorkortex konnte ebenfalls festgestellt werden, dass bei einem Abstand von mehr als 10 mm eine sichere Resektion des Tumors ohne neurologische Defizite möglich ist und ein Abstand kleiner 5mm ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten eines neuen neurologischen Defizit ist (Krishnan et al. 2004). Nach Kaminogo et al. liefern die Verwendung der TMS und der fMRI für die präoperative Planung bei Patienten mit Hirntumoren in der Nähe des zentralen Sulcus vergleichbare Ergebnisse und führen zu einer exakten funktionellen Zuordnung (Kaminogo et al. 1999). Auch Krings et al. kommen zu dem Schluss, dass die navigierte TMS eine zuverlässige Methode für die präoperative Lokalisierung motorischer Areale im menschlichen Gehirn ist und als Ergänzung oder hilfreiche Alternative zur fMRI gesehen werden kann (Krings et al. 2001).

8.2 Untersuchung der motorischen Reizschwelle

In 55 Fällen wurde während der Stimulierung des Motorkortex die motorische Reizschwelle der für die Hand verantwortlichen Region der Großhirnhemisphäre

ermittelt. Die Stimulationsintensität wird in Prozent der maximalen Geräteleistung angegeben. Patienten die nach einem Schlaganfall an einer Parese der Hand litten, zeigten in der Studie von Pennisi et al. bei der Anwendung der TMS gegenüber gesunden Personen eine Erhöhung der motorischen Reizschwelle, deshalb sollte der Einfluss einer zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden Parese analysiert werden (Pennisi et al. 2002). Da einige der hier untersuchten Patienten außerdem antiepileptische Medikamente einnahmen, welche ebenfalls die motorische Reizschwelle verändern können, sollte der Einfluss dieser Antikonvulsiva auf die Genauigkeit der TMS untersucht werden (Hufnagel et al. 1990). Als Antikonvulsiva kamen bei unseren Patienten Phenytoin, Carbamazepin und Valproat zum Einsatz. Wie bereits erwähnt, reflektiert die Reizschwelle anatomische und physiologische Merkmale des kortikospinalen Systems, was sich dadurch zeigt, dass die motorische Reizschwelle für die Handmuskeln am niedrigsten ist, während sie für die proximalen Armmuskeln höher ist (Pascual-Leone et al. 2002, van Kuijk et al. 2008). Deshalb werden in dieser Betrachtung nur die Ableitungen der Reizschwelle der Handregion eingeschlossen und miteinander verglichen.

Die Stimulationsspule wurde während der Untersuchung über der kortikalen motorischen Region der Handmuskeln platziert und motorisch evozierte Potentiale (MEP) mit Hilfe von Elektroden an der Hand abgeleitet. Durch schrittweise Verringerung der Stimulationsintensität wurde die individuelle Reizschwelle ermittelt und die unterhalb der Stimulationsspule befindliche stimulierte Region weiter eingegrenzt. Die 55 Patienten wurden zum einen danach betrachtet, ob präoperativ eine Parese vorhanden war und zum anderen, ob sie zur Zeit der Untersuchung unter dem Einfluss antikonvulsiver Medikamente standen. Dargestellt sind die Werte der motorischen Reizschwelle von 22 Patienten mit präoperativer Parese und 33 Patienten ohne Parese sowie 23 Patienten mit antikonvulsiver Therapie und 32 Patienten ohne. Bei der Überprüfung mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test konnte festgestellt werden, dass bei $p = 0,446$ die Werte der motorischen Reizschwelle, bei Patienten mit vorbestehender Parese (MW Reizschwelle von 48 %) nicht signifikant höher als bei Patienten ohne Parese (MW Reizschwelle 47 %) waren. Bei Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt unter dem Einfluss antikonvulsiver Medikamente standen, konnten mit $p = 0,004$ signifikant höhere Werte mit einem Mittelwertunterschied von etwa 8 % der motorischen Reizschwelle

gegenüber der Nichteinnahme ermittelt werden, was auch bei der Betrachtung der Boxplot-Darstellung (Abb.7.8) deutlich wird.

In der Boxplot-Darstellung Abb.7.7 und Abb.7.8 zeigt sich außerdem dass die Werte der motorischen Reizschwelle der Patienten ohne präoperative Parese bzw. ohne antikonvulsive Therapie innerhalb des 50%-Quartil dichter zusammenliegen als bei den Patienten mit präoperativer Parese bzw. mit Einnahme von Antikonvulsiva. Ursache für die Streuung der Werte der Patienten mit präoperativer Parese kann eine unterschiedlich starke Ausprägung der Läsion des Motorkortex sein, was eine unterschiedliche Stimulierbarkeit zur Folge haben kann. Für die Streuung bei Antikonvulsiva-Therapie kann der unterschiedliche Wirkspiegel bei variierender Einnahmedauer bzw. Wirkstärke ursächlich sein. Durch Anpassung der Geräteleistung an die entsprechende motorische Reizschwelle des Patienten, lässt sich der Motorkortex trotzdem stimulieren und damit Lokalisieren.

Nach der obigen Betrachtung gibt es keinen signifikanten Unterschied des Mittelwertes der Reizschwelle bei Patienten mit und ohne Parese. Dabei wurde allerdings nicht betrachtet wie viele der Patienten ohne präoperativer Parese unter dem Einfluss antiepileptischer Medikamente standen und dadurch eventuell die Werte der Reizschwelle erhöht waren, was eine Ursache für den fehlenden Unterschied der motorischen Reizschwelle bei Patienten mit und ohne präoperativer Parese sein könnte. Aufgrund dieser Überschneidungen bezüglich des Vorhandenseins von präoperativen Paresen und der Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten, soll dies im Folgenden genauer betrachtet werden. In Tab.7.10 sind die Mittelwerte der jeweiligen Reizschwellen aufgeführt und in Abb.7.9 als Boxplot dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass sich die Werte der motorischen Reizschwelle der Patienten mit ($n=12$) und ohne ($n=20$) präoperativer Parese, die keine Antikonvulsiva einnahmen nicht signifikant ($p=0,870$) unterscheiden. Der Vergleich der Werte der motorischen Reizschwelle der mit Antikonvulsiva behandelten Patienten mit ($n=10$) und ohne Parese ($n=13$) zeigt dagegen mit $p=0,016$ einen signifikanten Unterschied. Der Unterschied der Mittelwerte der motorischen Reizschwelle dieser Patienten beträgt etwa 2%. Bei der Boxplot-Darstellung der Werte (Abb.8.3) fällt ins Auge, dass bei Einnahme antikonvulsiver Medikamente und gleichzeitig bestehender Parese sowohl das 50%-Quartil als auch der Median der Werte der Reizschwelle deutlich über den anderen Werten liegen. Mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test lässt sich eine hohe Signifikanz der Werte der

motorischen Reizschwelle ($p < 0,000$) dieser 10 Patienten mit antiepileptischer Therapie und Parese gegenüber den restlichen 45 Patienten ermitteln. Daraus kann man schlussfolgern, dass eine präoperative Parese nur bei gleichzeitiger Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten zu einer signifikanten Erhöhung der motorischen Reizschwelle führt.

Der bereits von Reutens et al. beschriebene Zusammenhang zwischen der Einnahme antikonvulsiver Medikamente und erhöhter motorischer Reizschwelle konnte in dieser Beobachtung somit nur für Patienten mit präoperativ bestehender Parese bestätigt werden (Reutens et al. 1993).

8.3 Untersuchung des Sprachkortex

8.3.1 Sprachlokalisierung

Vor der Operation von Tumoren in der Nähe der vermuteten Sprachregion, wurde diese mit Hilfe der TMS bei 46 Patienten im erwähnten Zeitraum untersucht. Bei 10 von den insgesamt 46 untersuchten Patienten konnte bei magnetischer Stimulation über der vermuteten Sprachregion kein Stimulationseffekt hervorgerufen werden. Bei diesen 10 Patienten konnte postoperativ keine Verschlechterung der Sprachfähigkeit festgestellt werden. 7 dieser 10 Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine Sprachstörung, was ein Grund für das Fehlen der Stimulationseffekte durch TMS sein könnte. Es ist auch denkbar, dass bei diesen Patienten eine Unterscheidung zwischen präoperativ bestehender und TMS-induzierter Sprachstörung während der Untersuchung nicht eindeutig möglich war. Die anderen 3 der 10 Patienten ohne Stimulationseffekte hatten präoperativ keine Sprachstörung. Zur Ursachenfindung der fehlenden Stimulierbarkeit werden diese 3 Patienten im Folgenden einzeln betrachtet. Bei einem dieser Patienten wurde im Bereich des rechts frontal sitzenden Tumors stimuliert. Damit sollte lediglich ausgeschlossen werden, dass das Sprachareal in unmittelbarer Umgebung des Tumors lag. Auch die links frontale magnetische Stimulierung bei den anderen beiden Patienten brachte keine Stimulationseffekte. Ein weiterer Grund für die fehlende Stimulierbarkeit könnte deshalb auch die individuell unterschiedliche Ausprägung der Hemisphärenasymetrie bezüglich der sprachlichen Funktion sein. Knecht et al. verwendeten in ihren Studien die TMS um die links- oder rechtshemisphärische Sprachregion bei gesunden Probanden, die sich im Ausmaß der Lateralität der Sprachfunktion unterschieden, zu hemmen. Dabei fanden sie heraus, dass sowohl die Seite als auch der Grad der

Lateralität der sprachbezogenen Hirnaktivität mit der Anfälligkeit der Person für eine TMS-induzierte Störung der Sprachfunktion korreliert. Personen die eine schwache Lateralität aufweisen, bei denen also das Sprachnetzwerk mehr auf die beiden Hemisphären verteilt zu sein scheint, wurden durch die TMS weniger beeinflusst als Personen mit einer starken Lateralität der Sprachfunktion (Knecht et al. 2002). In den Studien von Wada und Rasmussen 1960 und Knecht 2000 wurde nachgewiesen, dass die Sprachdominanz sowohl links- als auch rechtshemisphärisch lokalisiert sein kann (Knecht et al. 2000, Wada und Rasmussen 1960). Aufgrund dieser Sachverhalte und der Tatsache, dass fast ausschließlich auf der vom Tumor betroffenen Hirnhälfte stimuliert wurde, lässt sich retrospektiv nicht eindeutig sagen, ob sich die Sprachdominanz auf der Gegenseite befand oder durch die transkranielle magnetische Stimulierung der Sprachregion aus den anderen Gründen keine Stimulationseffekte hervorgerufen werden konnten.

Um eine Aussage über die Entstehung von durch die Operation herbeigeführten Sprachstörungen, trotz vorheriger Lokalisierung des Sprachzentrum, treffen zu können, wurden die Patienten betrachtet, die Tumor und ermittelte Sprachregion auf einer Hemisphäre hatten. Bei 34 der 46 Patienten konnte im Bereich der vom Tumor betroffenen Hemisphäre das Sprachareal gefunden werden, wobei Tumor und Sprachzentrum 33 mal (97,1 %) im linken und einmal (2,9 %) im rechten Frontalhirn registriert wurden. Eine Studie von Wada und Rasmussen ergab, dass bei 96 % der Rechtshänder und bei 70 % der Linkshänder das Sprachzentrum ausschließlich in der linken Hirnhälfte zu finden sei. Rechtshemisphärisch sei sie bei 4 % der Rechts- und bei 15 % der Linkshänder nachweisbar (Wada und Rasmussen 1960). In den Studien von Knecht et al. wird sogar eine rechtshemisphärische Dominanz bei 7,5 % der Rechtshänder aufgezeigt (Knecht et al. 2000). In unserer Studie konnte das Sprachareal mit Hilfe der rTMS bei 96,9 % der Rechtshänder linksseitig lokalisiert werden.

Bei 2 Patienten befanden sich die lokalisierte Sprachregion und der Tumor jeweils in der gegenüberliegenden Hemisphäre im Frontalhirn, wobei die Sprache jeweils einmal links- und einmal rechtshemisphärisch lokalisiert werden konnte. Hier kam es postoperativ erwartungsgemäß nicht zu einer Beeinträchtigung der Sprachfunktion.

Von den 34 Patienten mit Tumor- und Sprachlokalisierung auf einer Hemisphäre, konnte bei 7 Patienten (20,59 %) unmittelbar postoperativ eine Verschlechterung der Sprachfunktion festgestellt werden. In der Studie von Sanai et al. über intraoperative

elektrische Kortextstimulation und Outcome konnte ermittelt werden, dass 22,4 % ihrer 250 untersuchten Patienten mit Gliomen in der Nähe der Sprachregion eine Woche postoperativ ein neues Sprachdefizit bzw. eine sprachliche Verschlechterung zeigten (Sanai et al. 2008). Der Vergleich mit dieser Studie ergibt, dass durch die Anwendung der präoperativen TMS ähnliche Ergebnisse wie bei der Anwendung der intraoperativen elektrischen Kortextstimulation hinsichtlich unmittelbar postoperativ auftretender Sprachstörungen erzielt werden können.

Von unseren 34 Patienten behielten lediglich 2 Patienten (5,88 %) eine dauerhafte Sprachstörung. Die Reversibilität der postoperativen sprachlichen Verschlechterung bei 5 Patienten (14,71 %) ist, da ein Hirnödem die typische Reaktionsform dieses Organs für Schädigungen aller Art ist, am ehesten auf die Rückbildung des daraus resultierenden postoperativ erhöhten intrazerebralen Druckes zurückzuführen (Schirmer 2005). Auch die neuronale Reorganisation spielt dabei eine Rolle, denn Sprachdefekte, die durch einen Tumor hervorgerufen werden, können durch die Reaktivierung unbeschädigter ipsilateraler Areale des Sprachnetzwerkes kompensiert werden (Heiss und Thiel 2006). Außerdem beobachteten Thiel et al., dass die Sprachstörung bei sich langsam entwickelnden Läsionen im Bereich der Sprachregion der linken Hemisphäre durch die rechte Seite kompensiert werden kann (Thiel et al. 2006). Auch Rosenberg et al. konnten beobachten, dass langsam wachsende Tumoren im Bereich der Sprachregion bei linksdominanter Hemisphäre zu einer funktionalen Reorganisation durch die Rekrutierung der rechten Hemisphäre führen. Allerdings bleiben die Mechanismen die zur Reorganisation für die Bewahrung der Sprache führen unklar (Rosenberg et al. 2008). Die irreversiblen Sprachdefizite werden am ehesten durch Tumordestruktion oder Hirnsubstanzdefekt bzw. Durchtrennung von hirnversorgenden Blutgefäßen verursacht (Moskopp und Wassmann 2005).

In mehreren Studien über Tumorresektion und postoperativer Störung der Sprachfunktion die ohne präoperative TMS erfolgten, werden gegenüber der von uns gezeigten Rate an irreversiblen postoperativen Sprachdefiziten von 5,88 %, höhere Werte ermittelt. So wird in der Studie von Tandon et al., in welcher 100 Patienten mit Gliomen der dominanten Hemisphäre beobachtet und die Tumoren radikal reseziert wurden, eine Verschlechterung der Sprachfunktion bei 15% der Patienten gezeigt (Tandon et al. 1993). Ilmberger et al. führten eine prospektive Longitudinalstudie zur Bewertung der prä- und postoperativen Sprachfunktion bei Patienten durch, die sich

einer mikrochirurgischen Behandlung von Tumoren in der Nähe oder innerhalb der Sprachregion unterzogen. Bei den Studien wurden 153 Kraniotomien mit anschließendem kortikalen Mapping der Sprachfunktion mittels elektrischer Stimulation bei 149 Patienten durchgeführt. Die Sprachfunktionen wurden jeweils vor und nach der Operation mit Hilfe einer standardisierten Test-Batterie überprüft. Dabei konnten sie beobachten, dass 17,6 % ihrer untersuchten Patienten noch 7 Monate postoperativ eine neue Sprachstörung zeigten (Ilmberger et al. 2008). Der Vergleich mit unseren Ergebnissen lässt den Schluss zu, dass das TMS-gestützte präoperative Brainmapping bezüglich des Auftretens von postoperativen Sprachstörungen mindestens gleichwertige Ergebnisse wie die elektrische Stimulation liefert.

Vor der Operation hatten bereits 10 der 34 Patienten mit ipsilateral befindlichem Tumor und Sprache eine Sprachstörung, was sich dadurch erklären lässt, dass intrakranielle Tumoren in ringsum knöchern begrenzten Räumen wachsen und damit dem Zentralorgan nur begrenzte Ausweichmöglichkeiten gegeben sind und durch erhöhten Druck auf das umgebende Hirngewebe oder durch seine Destruktion Funktionen gestört werden können, was bei Entfernung der Raumforderung im ersten Fall reversibel und im zweiten Fall irreversibel ist (Moskopp und Wassmann 2005). Die Besserung des Sprachdefizits bei 7 der 10 Patienten (70 %) ist deshalb am ehesten auf die Verminderung des intrazerebralen Druckes bzw. des Druckes auf das den Tumor umgebende Hirngewebe durch die Tumorsektion zurückzuführen. Auch in der Studie von Whittle et al. konnte nach Resektion von linksseitigen intrakraniellen Tumoren eine signifikante Verbesserung einer präoperativen Sprachstörung nachgewiesen werden (Whittle et al. 1998). Das Gleichbleiben des Defizits bei 3 unserer 10 Patienten (30 %) wird am ehesten durch die vom Tumor verursachte Destruktion von Hirngewebe bewirkt (Moskopp und Wassmann 2005). Eine Verschlechterung der Sprachfunktion nach der Operation konnte bei Patienten mit präoperativem Sprachdefizit nicht nachgewiesen werden.

Bei 24 der 34 Patienten, die präoperativ keine Sprachstörung hatten, war in 7 Fällen (29,2 %) unmittelbar postoperativ eine Verschlechterung der Sprache zu registrieren. Nach mehr als einem Monat postoperativ konnte noch bei 2 der 24 Patienten (8,3 %) eine Sprachstörung festgestellt werden. In der Studie von Ilmberger et al. konnten diese beobachten, dass bei Anwendung von intraoperativem Mapping 21 Tage postoperativ 32 % und 7 Monate postoperativ 10,9 % ihrer 128 Patienten, die kein präoperatives Sprachdefizit hatten, eine neue Sprachstörung zeigten (Ilmberger et al.

2008). Der Vergleich unserer Studie mit diesen Zahlen führt zu dem Schluss, dass ein präoperatives Brainmapping unter Anwendung der TMS im Vergleich zur intraoperativen elektrischen Stimulation zu weniger postoperativen Sprachstörungen bei Patienten, die präoperativ eine normale Sprachfunktion zeigen, führt.

Nach Ilmberger et al. sind unter anderem präoperativ bestehende Sprachstörungen ein Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Sprachstörungen (Ilmberger et al. 2008). Der Vergleich der 24 Patienten mit und der 10 Patienten ohne präoperativem Sprachdefizit mit Hilfe des Vierfelder-chi²-Test nach Pearson ergab, hinsichtlich des Auftretens einer neuen oder verstärkt auftretenden postoperativen Sprachstörung, keinen signifikanten Unterschied ($p=0,347$). In unserer Studie konnte eine präoperative Sprachstörung nicht als Risikofaktor bestätigt werden. Gründe für dieses Ergebnis könnten die für den Untersucher schwierige Differenzierung zwischen präoperativer Sprachstörung und deren postoperativer Ausprägung sein. So kann eine Verschlechterung als Gleichbleiben des vorbestehenden Sprachdefizits beschrieben werden. Letztlich müsste diese Beobachtung durch die Durchführung einer prospektiven Studie bestätigt werden.

8.3.2 Abstand zwischen Tumor und lokalisiertem Sprachkortex

Zum Ausmessen des Abstandes zwischen Tumor und lokalisierter Sprachregion standen Koordinaten und Bildmaterial von 15 der 34 Patienten zur Verfügung, so dass nur hypothetisch eine Aussage über Abstand zwischen Tumor und durch präoperatives Brainmapping mit TMS ermitteltes Sprachareal und postoperatives Outcome getroffen werden kann. So führt in unserer Studie ein Abstand größer 10 mm nicht zu einem postoperativen Sprachdefizit. In verschiedenen Studien über den Abstand zwischen durch funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRI) lokalisierte Sprachregion und Tumor und deren postoperatives Outcome ergaben ähnliche Ergebnisse. Die Studie von Nelson et al. zeigt ein 100%iges Risiko ein postoperatives Sprachdefizit zu bekommen, wenn der Abstand zwischen Tumor und mittels fMRI lokalisierter Sprachregion kleiner 5 mm ist (Nelson et al. 2002). In einer Studie von Geerts et al. zur Evaluierung der präoperativ angewendeten fMRI bei Hirntumorkranken treten bleibende postoperative Sprachstörungen schon bei einem Abstand kleiner 2 cm auf (Geerts et al. 2007). Auch Zhang et al. zeigten dass bei einem Abstand von mehr als 10 mm zwischen der durch fMRI ermittelten Sprachlokalisation und dem Tumor eine Resektion ohne neues postoperatives

Sprachdefizit möglich ist (Zhang et al. 2008). Zusammenfassend kann man daher sagen, dass die präoperative Sprachlokalisierung mit Hilfe der TMS hinsichtlich des Abstandes zwischen Tumor und Sprachareal und postoperativ auftretenden Sprachstörungen mit fMRI vergleichbare Ergebnisse liefert und damit einen guten Beitrag zur Erhaltung von Hirnfunktionalität bei Hirntumoroperationen leistet.

8.3.3 geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei der nach Geschlecht getrennten Betrachtung der 34 Patienten, die Tumor und Sprache auf der gleichen Hirnhälfte hatten, zeigten die 19 Männer postoperativ 2 irreversible Sprachstörungen, während die 15 Frauen keine dauerhafte Störung der Sprache aufwiesen. Gründe für dieses Ergebnis könnten die anatomischen und histologischen Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Gehirn sein, da bei Frauen, im Gegensatz zu den Männern, die Sprache weniger lateralisiert und die Wortflüssigkeit höher ist, und sie daher auch nach Schlaganfällen links etwas seltener Aphasien als Männer erleiden (Birbaumer und Töpfer 1998). Auch McGlone konnte in seiner Studie feststellen, dass Frauen bei einer Aphasie die Sprachfähigkeit schneller wiedererlangen als Männer (McGlone 1977). Shaywitz et al. konnten 1995 mit Hilfe der fMRI den Nachweis dafür erbringen, dass die Hirnaktivität während sprachlicher Aufgaben bei Männern im linksseitigen Gyrus frontalis inferior und bei Frauen diffus über beide Hemisphären verteilt ist und es einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der funktionellen Organisation des Gehirnes für Sprache gibt (Shaywitz et al. 1995). Die vergleichende Untersuchung mit Hilfe des Vierfelder-chi²-Test nach Pearson erbrachte bei unseren Patienten jedoch keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied ($p=0,195$) bezüglich des Auftretens von bleibenden postoperativen Sprachstörungen nach Hirntumoroperation in der Nähe der Sprachregion bei präoperativ angewendeter TMS. Somit wäre auch dieser Sachverhalt durch eine prospektive Studie zu überprüfen.

9 Schlussfolgerungen

Durch die präoperative TMS-gestützte Lokalisierung des Motorkortex bei Patienten mit Hirntumoren in der Nähe des zentralen Sulcus ist es möglich die Zahl von postoperativen neuen oder verstärkten Paresen niedrig zu halten. Dabei wird die Reversibilität einer postoperativen Parese durch den Rückgang des Hirnödems sowie durch die Regeneration von Hirngewebe verursacht. Bleibende postoperative Paresen werden durch einen Hirnsubstanzdefekt oder Verletzung hirnversorgender Gefäße durch Tumordestruktion oder die Operation hervorgerufen. Die Patienten mit präoperativ bestehender Parese zeigten gegenüber den Patienten ohne präoperativer Parese keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von postoperativen motorischen Störungen. Dies lässt darauf schließen, dass eine Parese keinen Nachteil für die präoperative Diagnostik mittels TMS darstellt und somit die präoperative TMS bei Patienten mit und ohne präoperativer Parese mit gleichem Erfolg angewendet werden kann. Bei der Betrachtung des Abstandes zwischen Tumor und lokalisierter motorischer Region konnte festgestellt werden, dass ein Abstand von mehr als 10 mm nicht zu einem postoperativen motorischen Defizit und ein kleinerer Abstand nur selten zu einer postoperativen motorischen Störung führt, wobei nicht das Ausmaß des Abstandes ausschlaggebend ist, sondern das anatomische Verhältnis der einzelnen Gyri und Sulci zueinander. Somit kann man auch daraus schlussfolgern, dass die präoperative Anwendung der TMS dabei hilft den motorischen Kortex erfolgreich zu Lokalisieren und postoperative neurologische Störungen zu verhindern. Die navigierte TMS ist somit eine zuverlässige Methode für die präoperative Lokalisierung motorischer Areale im menschlichen Gehirn und kann, wie schon Krings et al. feststellten, als Ergänzung oder hilfreiche Alternative zu anderen modernen Methoden zur Operationsvorbereitung genutzt werden (Krings et al. 2001).

Eine signifikante Veränderung der motorischen Reizschwelle bei Vorhandensein einer präoperativen Parese, die in einigen Studien beschrieben wurde, konnte durch uns nicht bestätigt werden (Pennisi et al. 2002, Reutens et al. 1993). Allerdings gibt es eine signifikante Erhöhung der motorischen Reizschwelle bei Einnahme von antikonvulsiven Medikamenten, die sich bei Vorhandensein einer präoperativen Parese noch deutlicher zeigt. Die Erhöhung der motorischen Reizschwelle durch antiepileptische Medikamente ist zwar signifikant, hat aber durch den geringen Unterschied der Werte für die klinische Handhabung der TMS derzeit keine große

Bedeutung. Auch der Vergleich der postoperativen Neurologie der Patienten mit und ohne präoperativer motorischer Störung, wo gezeigt werden konnte, dass postoperative motorische Defizite bei Patienten mit präoperativ bestehender motorischer Störung nicht signifikant häufiger auftraten untermauert, dass eine Störung der Motorik keinen Einfluss auf die TMS-gestützte OP-Vorbereitung hat. Ein vermuteter negativer Einfluss auf die Genauigkeit und das Stimulationsvermögen durch die erhöhte Reizschwelle der mittels TMS untersuchten Region konnte somit nicht bestätigt werden. Allerdings ist bei einigen Hirntumorpatienten aufgrund der präoperativen Parese kein Brainmapping mit Hilfe der TMS durchgeführt worden und Zahlen darüber, wie viele paretische Patienten nicht zur Untersuchung angemeldet worden sind, nicht bekannt. Deshalb sollte die Bestätigung dieser Beobachtungen durch eine prospektive Studie erfolgen.

Der Vergleich unserer Patienten, die einen Tumor in der Nähe der Sprachregion der ipsilateralen Hemisphäre hatten, mit den Studien über Tumorresektion und Outcome von Ilmberger et al. sowie Tandon et al. lässt den Schluss zu, dass sich mit Hilfe des TMS-gestützten präoperativen Brainmapping zumindest gleichwertige Ergebnisse wie bei Anwendung der intraoperativen elektrischen Stimulation erzielen lassen (Ilmberger et al. 2008, Tandon et al. 1993). Dabei sind die unmittelbar postoperativ auftretenden Sprachstörungen durch den Rückgang des perifokalen Ödems sowie durch Reorganisation meist reversibel. Bleibende Sprachdefizite sind am ehesten auf Destruktion durch den Tumor zurückzuführen. Ein von Birbaumer und Töpfner beschriebener geschlechtsspezifischer Unterschied bei Aphasien konnte durch uns nicht nachgewiesen werden (Birbaumer und Töpfner 1998). Nach Ilmberger et al. sind unter anderem präoperativ bestehende Sprachstörungen ein Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Sprachstörungen (Ilmberger et al. 2008). Unsere Studie ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer neuen oder verstärkt auftretenden postoperativen Sprachstörung bei Patienten mit und ohne präoperativem Sprachdefizit. Somit konnte eine präoperative Sprachstörung nicht als Risikofaktor bestätigt werden. Letztlich müsste auch diese Beobachtung durch die Durchführung einer prospektiven Studie bestätigt werden.

Da zum Ausmessen des Abstandes zwischen Tumor und lokalisierter Sprachregion Koordinaten und Bildmaterial von 15 der 34 Patienten zur Verfügung standen, kann hypothetisch gesagt werden, dass ein Abstand größer 10 mm nicht zu einem postoperativen Sprachdefizit führt. Verschiedene Studien über den Abstand

zwischen durch funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRI) lokalisierte Sprachregion und Tumor und dem postoperativen Outcome ergaben ähnliche Ergebnisse (Nelson et al. 2002, Geerts et al. 2007, Zhang et al. 2008).

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass sich die präoperativ bei Hirntumorpatienten angewandte TMS sowohl zur Lokalisierung des Motorkortex als auch zur Sprachlokalisierung durch Vorteile beim Outcome sowie in der Handhabung auszeichnet und somit einen guten Beitrag zum Erhalt von Lebensqualität bei diesen Patienten liefert.

10 Literatur- und Quellenverzeichnis

- A. Pascual-Leone NJD, J. Rothwell, E.M. Wasserman, B.K. Puri, . 2002. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. 1te Aufl. London: Arnold.
- Amassian VE, Cracco RQ. 1987. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery*, 20 (1):148-155.
- Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M. 1987. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery*, 21 (2):201-206.
- Anninos P, Kotini A, Tamiolakis D, Tsagas N. 2006. Transcranial magnetic stimulation. A case report and review of the literature. *Acta Neurol Belg*, 106 (1):26-30.
- Aziz-Zadeh L, Cattaneo L, Rochat M, Rizzolatti G. 2005. Covert speech arrest induced by rTMS over both motor and nonmotor left hemisphere frontal sites. *J Cogn Neurosci*, 17 (6):928-938.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1 (8437):1106-1107.
- Birbaumer N, Töpfner S. 1998. Hirnhemisphären und Verhalten. *Dtsch Arztebl*, Heft 45:95(45): A-2844 / B-2419 / C-2265.
- Brandt S, Dahmen HD. 2005. Elektrodynamik : eine Einführung in Experiment und Theorie ; mit 7 Tabellen, 51 Experimenten, 119 Aufgaben mit Hinweisen und Lösungen. 4te Aufl. Berlin ; Heidelberg ; New York Springer.
- Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU. 1997. [Repetitive transcranial magnetic stimulation. Possibilities, limits and safety aspects]. *Nervenarzt*, 68 (10):778-784.
- Caramia MD, Telera S, Palmieri MG, Wilson-Jones M, Scalise A, Iani C, Giuffrè R, Bernardi G. 1998. Ipsilateral motor activation in patients with cerebral gliomas. *Neurology*, 51 (1):196-202.
- Catani M, Jones DK, ffytche DH. 2005. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*, 57 (1):8-16.
- Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. 1997a. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology*, 49 (3):881-883.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. 1997b. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48 (5):1398-1403.

- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM. 1997. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve*, 20 (5):535-542.
- Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M. 1987. Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery*, 21 (1):21-26.
- Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C. 1998. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15 (4):305-324.
- Cracco JB, Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. 1990. Brain stimulation revisited. *J Clin Neurophysiol*, 7 (1):3-15.
- Demtröder W. 1999. *Experimentalphysik 2te Aufl.* Berlin ; Heidelberg Springer.
- Dum RP, Strick PL. 1991. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11 (3):667-689.
- Epstein CM. 1998. Transcranial magnetic stimulation: language function. *J Clin Neurophysiol*, 15 (4):325-332.
- Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B. 1996. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology*, 47 (6):1590-1593.
- Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. 2006. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull*, 69 (1):86-94.
- Geerts J, Martens M, Vandevenne JE, Gelin G, Grieten M, Weyns F, Stinissen P, Palmers Y, Wuyts J. 2007. Functional magnetic resonance imaging for preoperative localisation of eloquent brain areas relative to brain tumours: clinical implementation in a regional hospital. *Jbr-Btr*, 90 (4):258-263.
- Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Burgel U, Klingberg T, Larsson J, Zilles K, Roland PE. 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, 382 (6594):805-807.
- Gianelli M, Cantello R, Civardi C, Naldi P, Bettucci D, Schiavella MP, Mutani R. 1994. Idiopathic generalized epilepsy: magnetic stimulation of motor cortex time-locked and unlocked to 3-Hz spike-and-wave discharges. *Epilepsia*, 35 (1):53-60.

- Gracies JM, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. 1994. Evidence for corticospinal excitation of presumed propriospinal neurones in man. *J Physiol*, 475 (3):509-518.
- Grumme T, Kolodziejczyk D. 1995. *Komplikationen in der Neurochirurgie*. Aufl. Berlin, Oxford: Blackwell-Wissenschafts-Verlag GmbH Berlin.
- Hageman G, Eertman-Meyer CJ, Tel-Hampsink J. 1993. [The clinical diagnostic value of studies using magnetic stimulation]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 137 (45):2323-2328.
- Heiss WD, Thiel A. 2006. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang*, 98 (1):118-123.
- Hess CW, Ludin HP. 1988. [Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 19 (4):209-215.
- Hufnagel A, Elger CE, Marx W, Ising A. 1990. Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy: effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann Neurol*, 28 (5):680-686.
- Ilmberger J, Ruge M, Kreth FW, Briegel J, Reulen HJ, Tonn JC. 2008. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. *J Neurosurg*, 109 (4):583-592.
- Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R, Katila T. 1997. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 8 (16):3537-3540.
- Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, Heart KL, Demitrack MA. 2008. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Comprehensive Summary of Safety Experience From Acute Exposure, Extended Exposure, and During Reintroduction Treatment. *J Clin Psychiatry*:e1-e11.
- Jennum P, Winkel H. 1994. Transcranial magnetic stimulation. Its role in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 152:93-96.
- Kaminogo M, Morikawa M, Ishimaru H, Ochi M, Onizuka M, Shirakawa Y, Takahashi H, Shibata S. 1999. [Presurgical mapping with functional MRI: comparative study with transcranial magnetic stimulation and intraoperative mapping]. *No Shinkei Geka*, 27 (5):437-444.

- Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Foly N, Hamdy A. 2007. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord*, 22 (7):1046-1050.
- Kleinjung T, Steffens T, Langguth B, Eichhammer P, Marienhagen J, Hajak G, Strutz J. 2006. [Treatment of chronic tinnitus with neuronavigated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)]. *Hno*, 54 (6):439-444.
- Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V. 2008. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett*, 29 (1):69-70.
- Knecht S, Deppe M, Drager B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E, Henningsen H. 2000. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, 123 (Pt 1):74-81.
- Knecht S, Floel A, Drager B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, Ringelstein EB, Pascual-Leone A. 2002. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci*, 5 (7):695-699.
- Krings T, Foltys H, Reinges MH, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM, Thron A. 2001. Navigated transcranial magnetic stimulation for presurgical planning--correlation with functional MRI. *Minim Invasive Neurosurg*, 44 (4):234-239.
- Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelenyi A, Yahya H, Hermann E, Zimmermann M, Seifert V. 2004. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery*, 55 (4):904-914; discussion 914-905.
- Liepert J, Haevernick K, Weiller C, Barzel A. 2006. The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization. *Neuroimage*, 32 (3):1216-1220.
- Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. 2000. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 31 (6):1210-1216.
- Linß W, Fanghänel J. 1998. Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie. Aufl. Berlin;New York: de Gruyter.
- Macdonald RL, McLean MJ. 1986. Anticonvulsant drugs: mechanisms of action. *Adv Neurol*, 44:713-736.

- Mavrouidakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D. 1994. Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93 (6):428-433.
- Mazevet D, Pierrot-Deseilligny E, Rothwell JC. 1996. A propriospinal-like contribution to electromyographic responses evoked in wrist extensor muscles by transcranial stimulation of the motor cortex in man. *Exp Brain Res*, 109 (3):495-499.
- McGlone J. 1977. Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain*, 100 (4):775-793.
- Meyer B-U. 1992. *Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung ; mit 20 Tabellen / Bernd-Ulrich Meyer (Hrsg.). Aufl. Berlin: Springer-Verlag.*
- Meyer BU, Diehl RR. 1992. [Examination of the visual system with transcranial magnetic stimulation]. *Nervenarzt*, 63 (6):328-334.
- Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A, Tassinari CA. 1994. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 44 (9):1697-1700.
- Mills KR, Nithi KA. 1997. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*, 20 (5):570-576.
- Moskopp D, Wassmann H. 2005. *Neurochirurgie : Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Aufl. Stuttgart ; New York: Schattauer.*
- Mottaghy FM, Hungs M, Brugmann M, Sparing R, Boroojerdi B, Foltys H, Huber W, Topper R. 1999. Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 53 (8):1806-1812.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. 2000. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol*, 111 (6):1002-1007.
- Nelson L, Lapsiwala S, Haughton VM, Noyes J, Sadrzadeh AH, Moritz CH, Meyerand ME, Badie B. 2002. Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe. *J Neurosurg*, 97 (5):1108-1114.

- Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL. 1996. Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery*, 39 (2):253-258; discussion 258-259.
- Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. 1991. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41 (5):697-702.
- Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM, Puri BK. 2002. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Aufl. London: Arnold.
- Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. 1998. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 15 (4):333-343.
- Pavlicek W, Geisinger M, Castle L, Borkowski GP, Meaney TF, Bream BL, Gallagher JH. 1983. The effects of nuclear magnetic resonance on patients with cardiac pacemakers. *Radiology*, 147 (1):149-153.
- Pennisi G, Alagona G, Rapisarda G, Nicoletti F, Costanzo E, Ferri R, Malaguarnera M, Bella R. 2002. Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke. *Clin Neurophysiol*, 113 (10):1536-1543.
- Platz T, van Kaick S, Moller L, Freund S, Winter T, Kim IH. 2005. Impairment-oriented training and adaptive motor cortex reorganisation after stroke: a fTMS study. *J Neurol*, 252 (11):1363-1371.
- Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, Bladin PF. 1993. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol*, 34 (3):351-355.
- Rosenberg K, Liebling R, Avidan G, Perry D, Siman-Tov T, Andelman F, Ram Z, Fried I, Hendler T. 2008. Language related reorganization in adult brain with slow growing glioma: fMRI prospective case-study. *Neurocase*, 14 (6):465-473.
- Rosler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP. 1989. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett*, 100 (1-3):347-352.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91 (2):79-92.

- Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG. 1991. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81 (1):47-56.
- Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. 2007. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*, 24 (1):31-38.
- Roux FE, Tremoulet M. 2002. Organization of language areas in bilingual patients: a cortical stimulation study. *J Neurosurg*, 97 (4):857-864.
- Rudiak D, Marg E. 1994. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93 (5):358-371.
- Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. 2008. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*, 358 (1):18-27.
- Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S. 1995. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science*, 268 (5218):1775-1777.
- Schirmer M. 2005. *Neurochirurgie*. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Schmidt RF, Lang F. 2007. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 30te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Seitz RJ, Kleiser R, Butefisch CM. 2005. Reorganization of cerebral circuits in human brain lesion. *Acta Neurochir Suppl*, 93:65-70.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweiler DP, Katz L, et al. 1995. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*, 373 (6515):607-609.
- Siebner H, Ziemann U. 2007. *Das TMS-buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Aufl. Springer.
- Sparing R, Mottaghy FM, Hungs M, Brugmann M, Foltys H, Huber W, Topper R. 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol*, 18 (4):326-330.
- Stewart L, Walsh V, Frith U, Rothwell JC. 2001. TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage*, 13 (3):472-478.
- Tandon P, Mahapatra AK, Khosla A. 1993. Operations on gliomas involving speech centres. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 56:67-71.

- Thiel A, Habedank B, Herholz K, Kessler J, Winhuisen L, Haupt WF, Heiss WD. 2006. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang*, 98 (1):57-65.
- Topper R, Mottaghy FM, Brugmann M, Noth J, Huber W. 1998. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp Brain Res*, 121 (4):371-378.
- Tranulis C, Gueguen B, Pham-Scottez A, Vacheron MN, Cabelguen G, Costantini A, Valero G, Galinovski A. 2006. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiol Clin*, 36 (1):1-7.
- Trepel M. 2004. *Neuroanatomie [Struktur und Funktion]*. Aufl. München: Urban & Fischer.
- van Kuijk AA, Anker LC, Pasman JW, Hendriks JC, van Elswijk G, Geurts AC. 2008. Stimulus-response characteristics of motor evoked potentials and silent periods in proximal and distal upper-extremity muscles. *J Electromyogr Kinesiol*,
- Wada J, Rasmussen T. 1960. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg*, 106 (6):1117-1133.
- Walsh V, Cowey A. 2000. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 1 (1):73-79.
- Wassermann EM. 1998. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108 (1):1-16.
- Whittle IR, Pringle AM, Taylor R. 1998. Effects of resective surgery for left-sided intracranial tumours on language function: a prospective study. *Lancet*, 351 (9108):1014-1018.
- Wunderlich G, Knorr U, Herzog H, Kiwit JC, Freund HJ, Seitz RJ. 1998. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery*, 42 (1):18-26; discussion 26-17.
- Zhang Y, Wang S, Zhuo Y, Yang MQ, Zhao YL, Zhang D, Wang R, Xu L, Wang B, Chen L, Zhao JZ. 2008. [Functional magnetic resonance imaging-integrated

neuronavigation and protection of brain function]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 88 (1):2-6.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. 1996. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol, 40 (3):367-378.

11 Anhang

11.1 Lebenslauf

Name: Schulze
Vorname: Mario
Geburtsdatum: 07.05.1980
Geburtsort: Altenburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

09/86 – 08/91 Hilde- Coppi- Oberschule Windischleuba
09/91 – 07/98 Platanen-Gymnasium Altenburg
07/98 Abitur

Zivildienst

08/98 – 08/99 Caritas Sozialstation Altenburg

Berufsausbildung

09/99 – 10/02 Staatliche berufsbildende Schule für Gesundheit
und Soziales/Medizinische Fachschule Jena
10/02 Abschluss als Medizinisch-technischer Assistent
für Radiologie

Hochschulstudium

10/02 – 11/08 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-
Schiller-Universität Jena
08/04 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/08 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

seit 01/09 Arzt in Weiterbildung im Zentrum für operative
Medizin des Klinikum Altenburger Land

11.2 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mir die Verfassung dieser Doktorarbeit ermöglicht oder erleichtert haben.

Herrn Professor Dr. med. Rolf Kalff danke ich für die Möglichkeit dieser Dissertation.

Meinem Betreuer Herrn OA Dr. med. Albrecht Hochstetter, der seine Freude an der neurophysiologischen Forschung an mich weitergab, danke ich für die Vergabe dieses interessanten Themas, die unkomplizierte Zusammenarbeit und die gute fachliche Betreuung.

Meinen Eltern und meiner Freundin Kathleen bin ich für die Unterstützung während meines Medizinstudiums sehr dankbar. Außerdem gilt mein Dank meinem Bruder Kai für die Unterstützung bei physikalischen Fragen und die konstruktive Kritik bei der Verfassung meiner Doktorarbeit.

11.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Albrecht Hochstetter,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.